NOTICE

SUR

LES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

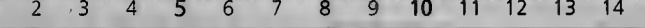
DE

A. CHARRIN

Professeur remplaçant au Collège de France
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris
Directeur du Laboratoire de Médecine expérimentale de l'École des Hautes-Études



PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120
—
1901



TITRES SCIENTIFIQUES

Ancien externe des hôpitaux de Lyon et de Paris (Paris, premier de la promotion).
Ancien interne des hôpitaux de Paris (premier concours).
Docteur en Médecine.
Médecin des Hôpitaux de Paris.
Préparateur du Laboratoire de Pathologie et de Thérapeutique générales de la Faculté de Médecine de Paris, 1881-1884.
Chef de laboratoire, 1884-1894.
Directeur adjoint honoraire dudit laboratoire.
Attaché à l'Institut Pasteur (service de la rage, 1886-1894).
Préparateur du Cours de Médecine, Collège de France.
Directeur du Laboratoire de Médecine expérimentale de l'École des Hautes-Études.
Agrégé des Facultés de Médecine; Faculté de Paris (premier de la promotion).
Chargé de la suppléance de la chaire de Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu (1896-1897).
Professeur remplaçant au Collège de France (Cours de Médecine, 1898-1901).

Lauréat de l'École de Médecine de Lyon, de la Faculté, des Hôpitaux de Paris et de l'Académie de Médecine.
Lauréat de l'Institut (Académie des Sciences; Prix Montyon, médecine; prix Chaussier, 1900).

Membre et ancien Vice-Président de la Société anatomique.
Membre et ancien Vice-Président de la Société de Biologie.

Membre du Comité consultatif d'Hygiène de France.
Membre de la Société médicale des Hôpitaux de Paris.
Membre de la Société clinique de Paris.
Membre de la Société d'Hygiène.
Membre de la Commission d'assainissement de la Ville de Paris.
Membre de plusieurs Sociétés médicales étrangères (Prague, Gand, etc.).

Chargé de différentes missions officielles (examen de la méthode de vaccination anti-cholérique de Ferran; étude de différentes épidémies de choléra, épidémies d'Espagne, 1885, d'Italie, de Bretagne, de Vendée; organisation des postes sanitaires; défense prophylactique; délégué à divers Congrès).
Membre du Comité de Rédaction de plusieurs Journaux ou Ouvrages scientifiques.

AVANT-PROPOS

Les sujets dont je me suis occupé se rapportent, pour la plupart, à la *Médecine expérimentale*; en dehors d'une série d'études qui relèvent plus particulièrement des méthodes de laboratoire, je me suis toujours efforcé de reproduire chez l'animal les phénomènes observés au lit du malade.

A l'époque où j'ai entrepris mes premières recherches, les doctrines microbiennes commençaient à ouvrir des voies nouvelles. Aussi, pendant de nombreuses années, ai-je porté mon attention sur la *Bactériologie* envisagée au point de vue de la Pathologie générale, c'est-à-dire sur le *microbe lui-même*, sur ses variations de forme ou de fonctions, plus encore sur ses sécrétions, sur ses toxines.

Néanmoins, tout en admettant la grande importance des Bactéries, j'ai été conduit par l'observation clinique à reconnaître la large part qui revient à l'organisme dans la genèse des maladies. Non seulement, en effet, il est des affections qui, du commencement à la fin, demeurent étrangères aux interventions bactériennes; mais, en outre, quand il s'agit d'accidents infectieux, le consentement de l'économie est souvent nécessaire et la pathologie cellulaire, entendue dans un sens général, joue fréquemment un rôle.

Dès lors, je devais être amené à étudier les manifestations pathologiques distinctes de l'infection, en particulier les *troubles de la nutrition*, les *auto-intoxications*, les *influences héréditaires*, etc. — Dans ces travaux je me suis appliqué à montrer que nos cellules, comme les microbes, sont capables d'engendrer, à l'aide des principes qu'elles fabriquent, tous les désordres qui naissent sous l'influence des agents parasitaires; autrement dit, j'ai tenté de simplifier, en les généralisant, les lois qui régissent les processus pathologiques.

Au cours de ces recherches, j'ai également eu le souci constant de pénétrer le *mécanisme* des phénomènes enregistrés. Cette préoccupation devait forcément me conduire à m'adresser soit à la *Physiologie normale ou pathologique*, soit à la *Chimie biologique*, soit encore à la *Pathologie comparée*.

J'ai poursuivi ces études relatives à la *pathogénie*, parce qu'il m'a paru que seules des connaissances concernant ce mécanisme des accidents morbides étaient capables de permettre d'instituer une *Thérapeutique rationnelle*, but suprême de nos efforts, dont à plusieurs points de vue j'ai tenté la réalisation. A moins, en effet, de concevoir la Médecine au rebours de toute Science, il est évident que le chercheur, qui sait comment évoluent les désordres observés, com-

battra ces désordres plus logiquement, partant plus heureusement, que celui qui n'a d'autre guide qu'une sorte d'inspiration.

On conçoit aisément que des sujets aussi nombreux que variés doivent, à côté des analogies, offrir des différences. Aussi pour exposer le plus clairement possible mes recherches, j'ai divisé ma *Notice* en trois parties.

La *première partie*, résumé général de mes travaux, comprend *neuf courts chapitres*.

Chapitre I. — Étude du Microbe, de ses variations de forme, de son mode de nutrition, de ses modifications directes ou indirectes.

Chapitre II. — Recherches sur le mécanisme de la Maladie. — Rôle des sécrétions microbiennes dans la genèse des accidents.

Chapitre III. — Examen des conditions de l'Immunité. — Démonstration de la Vaccination par les produits solubles. — Modifications des humeurs, du sérum.

Chapitre IV. — Recherches de Médecine expérimentale.

Chapitre V. — Études de Pathologie comparée.

Chapitre VI. — Recherches de Pathologie et de Clinique médicales. — Pathologie de la grossesse. — Pathologie des nouveau-nés issus de générateurs malades.

Chapitre VII. — Auto-intoxications et Intoxications.

Chapitre VIII. — Recherches de Thérapeutique clinique et expérimentale.

Chapitre IX. — Expériences de Physiologie normale, de Physiologie et de Chimie pathologiques [1].

Dans la *deuxième partie* de cette *Notice*, je suis un ordre à peu près analogue à celui que j'observe dans la première, mais je condense en *quatre chapitres* les recherches qui n'ont pu trouver place dans cette *première partie*.

Chapitre I. — Bactériologie. — Microbes et Toxines.

Chapitre II. — Médecine expérimentale. — Anatomie pathologique. — Physiologie pathologique. — Hérédité.

Chapitre III. — Auto-intoxications et Intoxications.

Chapitre IV. — Études d'Hygiène et de Critique.

La *troisième partie* comprend la *liste chronologique* de mes Travaux dressée année par année et une *table détaillée*.

1. Dans la première partie de cette Notice, chaque fois qu'il m'arrive d'énoncer un fait nouveau provenant de mes recherches, je mentionne l'indication bibliographique correspondante. Toutefois, pour rendre la lecture du texte plus facile, j'ai placé ces indications au bas des pages; d'autre part, je les ai limitées à leurs parties essentielles telles que dates, titres des Recueils, des Sociétés; la liste chronologique placée à la fin de cette Notice comprend tous les détails de ces indications bibliographiques, noms des collaborateurs, textes complets, etc.

PREMIÈRE PARTIE

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

CHAPITRE I

RECHERCHES SUR LA PATHOLOGIE GÉNÉRALE DE L'INFECTION (BACTÉRIOLOGIE)

§ I. — **Études concernant les Microbes eux-mêmes** : *choix d'un microbe d'étude*; *forme, nutrition, fonctions, sécrétions, modifications directes ou indirectes par l'intermédiaire du terrain.*

En présence de l'extrême faveur dont jouissent aujourd'hui les doctrines microbiennes, on a de la peine à se souvenir qu'au moment où j'ai pu commencer des recherches, ces doctrines étaient loin d'avoir conquis l'opinion du monde médical; pour la première fois, en 1881, on a officiellement enseigné ces théories dans une Faculté de Médecine (Cours de M. Bouchard). — Dès ces débuts, j'ai eu la bonne fortune d'être heureusement guidé; sans tarder, j'ai consacré aux études bactériologiques les plus constants de mes efforts. Toutefois, cet état de nos connaissances nécessitait alors, dans la recherche, des expériences à certains égards plus variées que celles dont on se contente aujourd'hui.

Choix d'un microbe d'étude. — La diffusion des infiniment petits, les variations de forme, de virulence, de sécrétion, etc., tous ces motifs exposent à des confusions ou à des créations illégitimes. Aussi dans le choix d'une bactérie destinée à être utilisée au cours d'une foule de recherches, ai-je avant tout obéi au désir d'atténuer autant que possible ces causes d'erreur. De là l'adoption, à titre de *microbe d'étude*, du bacille qui fait naître, à la surface des plaies en suppu-

ration, une teinte verte ou bleuâtre, le *microbe du pus bleu* ou *Bacille pyocyanique*.

Ce germe est, en effet, des plus *faciles à caractériser*, grâce avant tout à son principal pigment, la *pyocyanine*, soluble en bleu dans le chloroforme, en rose dans l'eau acidulée, passant de cette eau dans ce chloroforme dès qu'à l'aide de l'ammoniaque on fait virer la teinte rosée au bleu vert; après évaporation, le chloroforme abandonne des *cristaux* en aiguilles.

En dehors de ces réactions, ce germe offre une foule d'avantages. — Assez *résistant*, commode à *colorer*, à *cultiver* sur la plupart des milieux, *pathogène* pour l'immense majorité des animaux utilisés dans les laboratoires, il fabrique des principes *morbifiques* et *vaccinants*; l'aspect de ses cultures, l'intensité de la coloration suffisent pour juger de son degré d'activité[1], etc. — De telles conditions m'ont amené à créer la *maladie pyocyanique*, maladie d'étude établie en face du Charbon qui avait fourni les premières notions et qui « ... *presque partout a été remplacé par cette maladie pyocyanique*[2] ». — Ajoutons que l'importance de ce virus en *pathologie humaine*, comme cause d'infection générale, *augmente chaque jour*[3].

Les modifications d'un microbe. — Polymorphisme. — Les caractères extérieurs d'une bactérie sont naturellement parmi ceux qui, dès le début, préoccupent les chercheurs. Or, il y a quelques années, on était loin encore d'être fixé sur les limites entre lesquelles peut se mouvoir le polymorphisme, notion pourtant importante au point de vue théorique et pratique.

Zopf avait soutenu la réalité de ce polymorphisme; mais il s'était servi, comme milieu d'examen, d'une eau non stérilisée; dès lors il avait pu prendre deux êtres distincts pour des formes successives d'un type unique. *Schottelius* avait vu le *Micrococcus prodigiosus* s'allonger; toutefois, à cette époque, *Flügge* tenait ce germe pour un bâtonnet; par suite, cet allongement ne constituait pas un vrai changement. *Ray-Lankester* avait, il est vrai, étudié ce pléomorphisme, mais sur des êtres plus élevés dans l'échelle que les Bactéries. Aussi le *monomorphisme* de *Cohn*, dont la classification alors régnante repose sur la fixité de la forme, demeurait triomphant et *Gaffky* écrivait :

1. Voir la *Maladie pyocyanique*, 1 vol., Paris, 1889, Steinheil, édit.
2. Bouchard, Rapport sur le prix Chaussier. *Acad. Sc.*, décembre 1900.
3. Septicémie streptococcique et entérite à bacilles pyocyaniques chez une adulte. *Soc. Biol.*, 23 juin 1900.

« Personne n'a vu un bacille dériver d'un microcoque, ni un spirille d'un bacille. »

« *La vraie démonstration du polymorphisme,* écrit M. Bouchard, *a été donnée « péremptoirement par MM. Guignard et Charrin dans un travail fait dans mon « laboratoire et communiqué à l'Académie des Sciences le* 12 déc. 1887 (1). »

Nous avons, en effet, été assez heureux (*Sur les variations morphologiques des microbes*) pour montrer que, sous l'influence de la chaleur à 40° ou de l'addition aux milieux de culture de divers principes (créosote, naphtol, thymol, bichromate de potasse, acide borique, salicylique, etc.), le Bacille pyocyanique, ordinairement *bacille court*, se transforme en *bâtonnet* lancéolé, en *bacille allongé*, en *filament*, en microbe *incurvé*, en *spirille*, enfin, à la longue, en véritable *microcoque*; chacune de ces formes peut, d'ailleurs, être ramenée au type primitif.

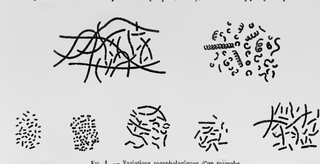


Fig. 1. — Variations morphologiques d'un microbe.

Les confirmations (Wasserzug, etc.) ne se sont pas fait attendre; nous avons eu la satisfaction de voir nos figures, reproduites par la plupart des auteurs, devenir pour ainsi dire classiques.

Modifications dans les fonctions d'un microbe chromogène. — La vaccination charbonneuse a merveilleusement précisé les variations de virulence; mais d'autres propriétés peuvent aussi offrir des modifications. — Grâce à la contingence des attributs chromogènes du Bacille pyocyanique, *il est aisé de diminuer, de supprimer le pouvoir de produire des pigments* (2), *d'abolir*

1. Ch. Bouchard, *Leçons sur la thérapeutique des maladies infectieuses*, Paris, 1889, page 41.
2. *Soc. Biol.*, 29 oct. 1887.

d'une façon persistante les attributs pigmentaires de ce microbe [1]. — *Il est également facile d'établir des relations entre les propriétés pathogène, chromogène, antifermentative du Bacille pyocyanique* [2], de *dissocier les différentes propriétés* de ce bacille du pus bleu.

Ces résultats ont leur importance, parce que les *bactéries interviennent par leurs fonctions*, en particulier par leurs *fonctions de sécrétion*; aussi, tout ce qui est capable d'influencer l'activité de ces fonctions m'a semblé digne d'être examiné.

Transformation de la matière par les microbes (nutrition). — A cet égard, le *mode de nutrition* des infiniment petits est intéressant à analyser; de plus, à la curiosité scientifique qu'éveille la connaissance de la *transformation de la matière* par un microbe, s'ajoutent des considérations particulières, surtout si l'on songe que, pendant la maladie, ce *microbe puise ses aliments dans nos propres tissus*. — Pour conduire à bien cette analyse de la *nutrition d'un bacille*, nous avons composé les milieux de culture à l'aide de *substances toutes cristallisables*; puis nous avons suivi leur *destruction*, leur *disparition* dans le liquide nourricier, les retrouvant *transformées dans la matière constituée du corps du microbe ou dans ses produits de sécrétion* [3].

Ces recherches prouvent que ce bacille fait apparaître des composés *protéiques* dans un milieu qui ne contient pas d'albumine préformée [4].

PO^4KH^2	0,100
$PO^4Na^2H + 12\,Aq$	0,100
CO^3KH	0,134
$CaCl^2$	0,050
$MgSO^4 + 7\,Aq$	0,050
Asparagine cristallisée	5 grammes.

Eau q. s. pour un litre.

Telle est la composition de ce liquide depuis lors fréquemment utilisé, dans les laboratoires, sous la désignation de liquide *Arnaud-Charrin*.

Les courbes de dislocation de l'azote nous apprennent que l'*Az*. de l'aspara-

1. *Soc. Biol.*, 25 juin 1892.
2. *Soc. Biol.*, 4 mars 1893.
3. Recherches chimiques sur les sécrétions microbiennes. — Transformation et élimination de la matière organique azotée par le Bacille pyocyanique. *Acad. Sc.*, avril et juin 1891.
4. Sécrétions microbiennes, à propos de la Note de M. Guinochet. *Soc. Biol.*, 4 juin 1892.

gine ou de l'acide aspartique s'élimine presque uniquement sous forme d'AzH^3 (Az ammoniacal de l'asparagine et dérivés 91,10 %; Az du protoplasma microbien 4,66; Az des toxines spécifiques 4,04; Az des pigments et perte 0,20 %); dans ces conditions, ce corps répond à l'*urée* des êtres élevés dans l'échelle organique. — Au point de vue de la quantité, ces composés ordinaires de la désassimilation sont beaucoup plus abondants que ceux qui jouissent de propriétés en quelque sorte spécifiques; de même, chez l'homme, des éléments

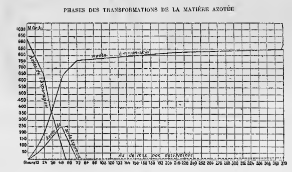


Fig. 2. — Courbes de l'azote dans une culture en évolution.

plus spécialement toxiques (leucomaïnes, matières extractives, etc.) ont un poids très inférieur à celui des déchets habituels de la nutrition. — Les volumes d'oxygène consommé et d'acide carbonique produit sont considérables.

Multiplicité des corps morbifiques. — A côté des principes *ammoniacaux* existe une *diastase*, dédoublant, en dehors de toute action vitale, l'asparagine par hydratation.

Grâce à l'*expérimentation*, j'ai été assez heureux pour déceler aussi une série d'éléments reconnaissables par leurs *actions multiples* sur les animaux, la chimie ne permettant pas encore de préciser toutes leurs formules. — Parmi ces éléments, quelques-uns sont *volatils*; la plupart, *adhérents aux germes* ou dissous dans les liquides, sont *fixes*, *solubles ou insolubles dans l'alcool*.

Ainsi se dégage la notion aujourd'hui admise, après discussion, de la *multiplicité des sécrétions* d'un agent pathogène [1].

Les uns agissent sur l'appareil circulatoire, les autres sur le tube digestif [2], etc. Comme je l'ai récemment fait remarquer [3], en dehors de la toxine principale qui caractérise une maladie, on peut voir un de ces composés secondaires, plus



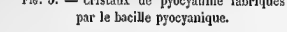


Fig. 3. — Cristaux de pyocyanine fabriqués par le bacille pyocyanique.

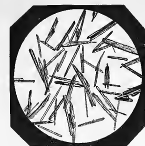


Fig. 4. — Phosphate ammoniacal extrait de la culture qui a fourni les cristaux de la figure 3.

abondant que les autres, mettre en jeu tel ou tel appareil et donner à l'affection une *forme spéciale*, cardiaque, abdominale, etc. L'expérimentation m'a d'ailleurs permis de *reproduire les types cliniques* [4].

Variations des fonctions d'un microbe. — J'ai pu montrer que les fonctions du Bacille pyocyanique changent suivant les *portes d'entrée* [5]; elles sont en rapport avec les *qualités nutritives des milieux* [6]. Dès lors, on comprend les différences observées dans les résultats que provoque un germe, suivant qu'on le place sous la peau, dans le sang ou ailleurs. — La *virulence* elle-même est des plus variables; j'ai cherché à la développer en greffant une diastase sur une

1. Note préliminaire sur quelques différences dans l'action physiologique des produits du Bacille pyocyanique. *Soc. Biol.*, 26 nov. 1892.
2. Multiplicité des corps morbifiques. *Soc. Biol.*, 10 avril 1897.
3. *Acad. Sc.*, 4 mars 1901.
4. Formes hémorragiques de l'infection : formes diffuses, formes localisées. Reproduction expérimentale des types cliniques. *Soc. Biol.*, 15 juillet 1893.
5. Influence des portes d'entrée. *Soc. Biol.*, 10 juin 1893.
6. *Soc. Biol.*, 23 déc. 1893.

bactérie inactive (voir *Les Déf. natur. de l'organ.*, p. 256-257), comme on soude la papaïne à la fibrine. En tout cas, on parvient à conférer cette virulence à un microbe habituellement dépourvu de toute activité pathogène [1]. A cet égard, il faut compter avec l'intervention des *agents cosmiques* [2]; pourtant, chose curieuse, plongés dans l'*air liquide* [3], ces germes s'atténuent à peine, en raison sans doute d'un contact indirect. — Peut-être trouve-t-on dans l'action de ces agents cosmiques, qui modifient également les *cellules de l'organisme* [4], l'explication tout au moins partielle de la renommée quelque peu mystérieuse de l'*ancien génie épidémique*, qui relevait, en somme, des éléments atmosphériques.

Parmi les causes modificatrices des microbes, il convient de ne pas oublier les *microbes eux-mêmes* si souvent *associés* : aussi ai-je, dès le début, insisté sur les **associations bactériennes** [5], *sur le rôle à cet égard des germes vulgaires.*

Ordinairement ces associations augmentent l'activité des infiniment petits, qui parfois aussi se *nuisent entre eux* [6]. — A la suite des expériences de M. Bouchard démontrant qu'on atténue ou guérit le Charbon à l'aide du Bacille pyocyanique, j'ai étudié dans tous leurs détails les *modifications de destruction* que ce Bacille, à l'aide de ses sécrétions, fait subir à la bactéridie charbonneuse [7] : c'est en somme, le mot excepté, point par point le processus de *bactériolyse* auquel nombre de microbiologistes attachent aujourd'hui tant d'importance, en soutenant que, grâce à ce processus, on peut, à *l'aide des toxines* d'un microbe, *combattre un second microbe.*

Modifications indirectes des bactéries dérivant des changements du terrain. — Il est clair que les modifications des agents pathogènes ne sont pas les seuls éléments capables d'influencer les caractères de la maladie. Au début des études bactériennes, une fois la résistance du monde médical vaincue, on a manifestement exagéré le rôle des germes, croyant que leur *pré-*

1. Un bacille subtil virulent. Contingence de la fonction pathogène. *Soc. Biol.*, 17 juillet 1897.
2. Influence des agents cosmiques — électricité, pression, froid, lumière, ozone, etc., — sur l'évolution de la cellule bactérienne, *Arch. Phys.*, 1894.
3. *Soc. Biol.*, 30 juillet 1898 (M. d'Arsonval).
4. Voir *Les défenses naturelles de l'organisme*, leçon XXI, et *Phys. Biol.*, vol. I, page 1099.
5. Des infections mixtes, *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1889 et *Traité Med.* (Bouchard-Brissaud), Vol. I, Chap. VII.
6. Influence des toxines sur l'évolution des microbes. *Arch. Phys.*, oct. 1891.
7. Action du Bacille pyocyanique sur la bactéridie charbonneuse, avec M. Guignard. *Acad. Sc.*, 8 avril 1889.

sence seule suffit pour faire naître des symptômes morbides. L'observation plus raisonnée des faits m'a porté à entreprendre des expériences qui ont établi que « *tout ne réside pas dans le microbe et que le consentement de l'organisme humain n'est pas chose indifférente pour la production de la maladie* [1]. »

Avec M. Ruffer, j'ai mis en lumière l'*influence du système nerveux sur l'infection* [2], en montrant qu'un territoire mal innervé est facilement envahi par les parasites. — J'ai étendu ces recherches à l'action des *gaz délétères* sur le degré de la résistance aux bactéries [3], au mécanisme de l'action des *substances toxiques* agissant à titre de *causes secondes* dans la genèse des accidents [4]; entre autres effets, ces poisons *paralysent les cellules de la défense* ou phagocytes, constatation qui, dans le cas d'empoisonnement, doit nous porter à stimuler l'activité des tissus. — Un dispositif spécial m'a permis de donner une démonstration expérimentale des effets du *surmenage* sur ces processus [5]; je suis parvenu, par *la fatigue*, soit à faire fléchir l'immunité du Rat blanc à l'égard du Charbon, soit à rendre pathogènes des bactéries atténuées. On aboutit, du reste, à ces résultats, en mettant en jeu, comme je l'ai tenté, l'influence d'une série de *modifications locales* ou *générales* du *terrain* sur le développement de la maladie [6]. — En définitive, aux pressentiments de la Clinique j'ai ajouté *les données positives de l'expérimentation* ; j'ai *réhabilité le rôle de ces agents étiologiques*, de ces *causes dites secondes ou occasionnelles*.

Modifications microbiennes dues aux prédispositions de la femme enceinte. — C'est en m'inspirant de ces idées concernant le rôle du terrain que je suis arrivé à substituer des *données positives* à des *mots*, tels que *changement*, *préparation du terrain*.

Chez la femme *grosse* ou *accouchée*, en particulier, si débile devant la maladie, j'ai *mis en évidence le mécanisme de l'hyperglycémie*, la part de la *déminéralisation*, de la *perte du fer*, de l'*abaissement de l'alcalinité humorale*, de l'*auto-intoxication* [7].

1. Bouchard, *Comptes rendus, Acad. Sc.*, n° 25, 1900, p. 1132.
2. *Soc. Biol.*, 9 mars 1889.
3. *Acad. Sc.*, 12 septembre 1892.
4. *Acad. Sc.*, 30 juillet 1894.
5. *Soc. Biol.*, 18 janv. ; *Arch. Phys.*, avril 1890.
6. *Soc. Biol.*, 30 mars 1889.
7. *Soc. Biol.*, 6 mai 1899. — Physiologie pathologique de la grossesse et Pathogénie de l'éclampsie. *Journ. Phys. et Pathol. génér.*, mai 1899 et janv. 1901.

Or, toutes ces constatations sont connues des expérimentateurs comme *très favorables à l'évolution des microbes* (Voir chapitre VI, page 36).

Modifications microbiennes attribuables aux influences dites héréditaires. — Il en est de même pour les *modifications organiques développées chez le nouveau-né sous l'influence des maladies de la mère*[1] : *hypothermie, surmenage cellulaire, auto-intoxication*[2]. (Voir chapitre VI, page 37). Ces modifications facilitent constamment la pullulation des bactéries.

J'ai pu ainsi remplacer des hypothèses par des faits et les *prédispositions par des réalités*; dès lors, on peut espérer une certaine logique dans l'intervention thérapeutique.

Conclusions. — En mettant en évidence les *modifications innombrables* qui portent sur le *microbe* ou l'*organisme*, en précisant ces modifications, mes recherches ont contribué à éclairer la grande question des *variétés morbides* qu'on résume en disant : *il y a des malades, mais non des maladies.* De plus, la connaissance des conditions qui facilitent l'évolution du mal ou s'y opposent permet de mieux prévoir, de mieux comprendre, par suite de mieux lutter.

1. *Soc. Biol.*, 15 juillet 1899 et *Acad. Sc.*, 8 janvier 1900.
2. Réalité de la toxicité urinaire et de l'auto-intoxication. *Acad. Sc.*, 18 juin 1900.

CHAPITRE II

(Première partie)

RECHERCHES SUR LE MÉCANISME DES MALADIES INFECTIEUSES ROLE DES SÉCRÉTIONS MICROBIENNES

Une fois renseigné sur les *microbes*, sur leurs *variations de forme* et de *fonctions*, sur leur *nutrition* et leurs *sécrétions*, sur le rôle des *causes secondes* (surmenage, intoxication, tare organique, hérédité, modifications du terrain, etc.), on se trouve préparé à l'étude des problèmes relatifs au *mécanisme de la maladie* ou de la *vaccination*, problèmes fondamentaux qui, l'un et l'autre, ont longtemps retenu l'attention des chercheurs.

Il est bien certain qu'inoculer une bactérie et constater le développement des accidents ne fournit point à la curiosité de l'esprit une suffisante satisfaction : il importe de préciser les processus mis en jeu par cette bactérie pour créer les *symptômes*, les *adultérations humorales*, les *lésions*.

Historique : premiers essais. — On pensa d'abord, avec Pasteur, que les germes agissent en *consommant l'oxygène*; mais cette hypothèse, incapable d'expliquer les désordres initiaux, ne saurait s'appliquer aux agents anaérobies qui n'usent que fort peu de ce gaz. — Toussaint accusa les *obstructions vasculaires*, obstructions vraies dans quelques infections seulement et ne survenant, d'ailleurs, le plus souvent qu'à la fin; plus tard, cet auteur imagina, sans en apporter la démonstration, la théorie de la *matière phlogogène*. — Pasteur donna une première preuve en remarquant que, si la poule, qui a reçu le germe du choléra des oiseaux, présente entre autres phénomènes de la somnolence, cette poule offre la même somnolence quand on lui injecte la culture stérilisée de ce germe : de là cette idée que ce germe fait naître le symptôme en question à l'aide des principes renfermés dans sa culture. — On objecta la banalité, la fréquence de ce signe, son apparition dans les circonstances les plus diverses, en se servant de substances qui n'ont rien de commun avec ce microbe, etc.

Reproduction des accidents morbides à l'aide des toxines. — Après quelques hésitations tenant en partie au peu d'action de la pyocyanine cristallisée [1], je crois avoir levé tous les doutes en établissant la possibilité de faire apparaître l'accident le *plus typique* [2] et, d'autre part, l'*ensemble des troubles morbides* qui constituent la maladie pyocyanique, soit en inoculant le bacille, soit *en injectant ses produits solubles* (1887).

A partir de ce moment, et durant de nombreuses années, je me suis appliqué à reproduire en premier lieu les *symptômes*, en second lieu les *modifications humorales*, en troisième lieu les *lésions* des maladies infectieuses.

Symptômes reproduits par les toxines. — Je place en tête la *paralysie pyocyanique*, paraplégie spasmodique accompagnée de rétention d'urine, d'atrophie musculaire, d'exagération des réflexes, d'arthropathies [3], parce qu'elle se rencontre *exclusivement* dans cette affection et que par suite elle *suffit* à la *démonstration*. J'ai, néanmoins, étendu cette démonstration à l'accident peut-être le plus frappant, le plus fréquent, à la *fièvre* [4], ne me bornant pas aux oscillations du thermomètre, mais utilisant le *calorimètre* [5], reproduisant aussi les *modifications urinaires ou nutritives* de cette fièvre d'origine bactérienne [6]. — L'injection de ces toxines, tout comme l'inoculation du microbe, m'a encore permis de réaliser les *flux intestinaux*, l'*albuminurie*, les *changements dans la teneur des urines*, (urée et phosphore en plus; chlore en moins), dans la composition des *humeurs et des sécrétions* au cours de l'infection expérimentale [7]; de même, j'ai fait naître une série de *modifications cardiaques* [8], etc.

Modifications chimiques dues aux toxines. — Aux changements survenus dans l'abondance ou la composition des liquides intestinaux ou uri-

1. Maladie pyocyanique. Son mécanisme. *Soc. Biol.*, 21 nov. 1885.
2. Paralysie expérimentale par les produits solubles des cultures. *Soc. Biol.*, 3 mars 1888.
3. *Soc. Biol.*, 10 mars 1888.
4. Les substances solubles du Bacille pyocyanique produisent la fièvre. *Acad. Sc.*, 26 octobre 1891.
5. Modifications de la thermogénèse dans la maladie pyocyanique. *Soc. Biol.*, 21 mai et 30 juillet 1892.
6. *Soc. Biol.*, 27 janvier 1894.
7. *Soc. Biol.*, 7 mars 1892 et 18 février 1893.
8. *Soc. Biol.*, 10 avril 1897.

naires (voir ci-dessus), nous pouvons ajouter soit les *variations quantitatives du fer de l'organisme sous l'influence des toxines*[1], surtout du fer splénique, soit l'*hypoglycémie pyocyanique*[2] (V. page 64). — Quand on rapproche ces résultats de la diminution de l'*oxygène du sang artériel*[3], constatée, il est vrai, après l'inoculation du bacille, on reconnaît qu'un microbe, *en dehors de ses sécrétions toxiques*, est capable de provoquer des troubles par les *seuls besoins de son alimentation* réalisée aux dépens de nos propres tissus.

Lésions engendrées par les toxines. — A côté des phénomènes *symptomatiques*, à côté des *dyscrasies humorales* prennent place, pour compléter l'en-

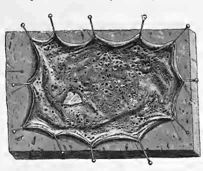


Fig. 5. — Ulcérations punctiformes de l'estomac.

semble des accidents morbides d'une maladie, les *altérations anatomo-pathologiques*, dont je me suis efforcé de provoquer le développement en usant toujours des *toxines pyocyaniques*.

Au nombre de ces altérations figurent des *ulcérations gastriques* dont la genèse a été si discutée, des lésions *intestinales* d'origine toxique[4], des congestions ou des hémorragies des *capsules surrénales*[5], des détériorations variées du *foie* ou des *reins*[6],

1. *Soc. Biol.*, 27 juin 1896.
2. *Soc. Biol.*, 1 et 22 juillet 1893.
3. *Soc. Biol.*, 25 juillet 1891.
4. *Traité Méd.* (Bouchard-Brissaud), t. I, chap. III et IV (Infection). *Soc. Biol.*, 7 mai 1892.
5. *Soc. Biol.*, 29 juillet 1893 et 3 février 1894.
6. Toxines et lésions cellulaires. *Soc. Biol.*, 13 mai 1893.

des dilatations *myocardiques* [1], des lésions des *séreuses* articulaires ou autres qui au cours de l'infection peuvent dépendre d'une cause chimique [2].

Propriétés vaso-motrices des toxines. — Au-dessus des attributs permettant d'obtenir, avec les toxines, la réalisation de ces *lésions*, de ces *modifications chimiques* ou de ces *symptômes*, je place la mise en évidence du *mode d'action des produits sécrétés par les microbes sur les appareils nerveux vaso-moteurs* [3]. Agir sur les vaso-moteurs, *paralyser les centres dilatateurs*, c'est agir sur la

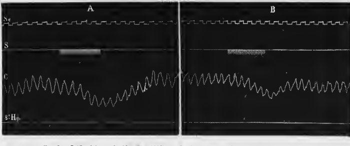


Fig. 6 et 7 (Expérience du 18 juillet 1890). — Lapin curarisé (1/2 cent.); poids, 2 kilog. 315.

8° Hg, ligne indiquant un niveau de la pression intra-artérielle qui correspond à 8 centimètres de mercure; C pression dans le bout central de l'artère carotide gauche; S, signal de Marcel Desprez qui indique le moment, la durée des excitations du nerf dépresseur (courants induits tétanisants); Se, secondes inscrites au moyen d'un métronome enregistreur. Effet d un courant dont l'intensité est un peu plus du double de celle du courant minimum. — A, excitation du nerf dépresseur chez l'animal normal. — B, quinze minutes environ après l'excitation A, dix minutes après l'injection intra-veineuse de 20 centimètres cubes de toxine. Malgré l'augmentation d'intensité de l'excitation, le réflexe vaso-dilatateur (B) est très atténué; la pression baisse moins.

diapédèse, sur la *sortie des leucocytes phagocytaires ou des sérosités bactéricides*, sur les *congestions* ou les *anémies* locales, sur les *échanges*; c'est tenir sous leur influence ces *symptômes*, ces *modifications chimiques*, ces *lésions*, tout au moins dans leur début.

Toxines dans l'organisme. — Ajoutons que les sécrétions microbiennes varient suivant les milieux; par suite, l'existence de ces *toxines in vitro* n'en-

1. *Soc. Biol.*, 3 juin 1893.
2. *Soc. Biol.*, 21 juillet 1894.
3. *Acad. Sc.*, 28 juillet 1890; *Arch. Phys.*, janvier 1891; *Soc. Biol.*, 25 juillet 1891.

traîne pas forcément leur présence dans l'économie; de là, la nécessité de poursuivre à ce point de vue, comme je l'ai fait, cette démonstration [1].

Conclusion. — Ainsi, à l'aide du microbe comme avec ses toxines, on reproduit diverses lésions, des *entérites* qui ne se développent pas lorsqu'on introduit le germe ou ses produits par la voie buccale au lieu de les injecter dans le sang [2], des hémorragies des *capsules surrénales* [3], des modifications de structure du *foie* ou des *reins* [4], des *myocardites expérimentales* [5], des *arthropathies* [6].

J'ai tenu à indiquer, point par point, ces rapprochements entre les *lésions* développées tantôt sous l'influence d'un *microbe*, tantôt à l'aide de ses *toxines*. Comme ces mêmes rapprochements s'opèrent et pour les *symptômes* et pour les *modifications humorales* de mes expériences, je suis, je pense, autorisé à conclure que *les bactéries engendrent la maladie* en mettant avant tout en œuvre des *processus chimiques*, principalement certaines de leurs sécrétions [7] : l'*infection* est, en définitive, une *intoxication*.

1. Toxines dans l'organisme animal. *Soc. Biol.*, 4 juillet 1891.
2. *Soc. Biol.*, 30 décembre 1893 et 13 juillet 1895.
3. *Soc. Biol.*, 29 juillet 1893.
4. *Arch. Phys.*, juillet 1893.
5. Congrès méd., Berlin 1890.
6. *Soc. Biol.*, 27 juillet 1889.
7. Dès le début, avec M. Bouchard, nous avons insisté sur les différences existant entre ces toxines morbifiques et les principes vaccinants, qui agissent à plus faible dose, sont plus résistants, etc. (*Malad. Pyocyanique*, 1889; *Acad. Sc.*, 24 mars 1890; *Traité Médec.*, 1 vol.). — On retrouve en partie ces différences dans les distinctions établies, à l'heure présente, entre les corps toxophores et haptophores.

CHAPITRE III

(Première partie)

ÉTUDE DES CONDITIONS DE L'IMMUNITÉ VACCINATION PAR LES PRODUITS SOLUBLES — MODIFICATIONS DES HUMEURS, DU SÉRUM

Le problème de l'immunité, des vaccinations, a, dès le début des études microbiennes, passionné les chercheurs; déjà on saisissait l'immense portée théorique et pratique de la question.

État de la question. — En 1880, Pasteur, pour expliquer l'immunité acquise, avait formulé deux hypothèses : ou bien, pendant la première maladie guérie, le microbe a supprimé, dans le corps, quelques éléments indispensables à l'évolution des bactéries, éléments que la vie ne ramène pas; ou bien ce microbe a laissé des sécrétions nuisibles à son développement. — Pasteur pencha d'abord pour la première hypothèse (*théorie de l'épuisement*), Chauveau pour la seconde (*théorie de l'addition*).

Essais. — *Toussaint* crut vacciner en injectant le sang charbonneux chauffé à 58°, c'est-à-dire ne contenant plus (pensait Toussaint) que des produits solubles. — On fit observer qu'à cette température, des bactéries, les spores surtout résistent habituellement.

Chauveau avait remarqué que les agneaux nés de femelles charbonneuses sont réfractaires et comme, à cette époque, le placenta passait pour retenir tous les germes, il concluait que cet état réfractaire ne pouvait être dû qu'aux composés solubles bactéridiens venus au travers de ce placenta. — Toutefois, Straus et Chamberland, Perroncito prouvèrent que le placenta se laisse franchir par les microbes; ce passage est plus facile quand le placenta est altéré, et les altérations sont fréquentes dans les infections.

Néanmoins, bien qu'elle n'ait pas les allures d'une démonstration directe, pour nous cette conception comporte tout au moins une large part de vérité, attendu

que, d'après Chauveau, ce passage dans ces conditions est rare, tandis que la vaccination est fréquente.

Quoiqu'il en soit, les critiques imposaient leurs conclusions et pendant sept ans la question demeura stationnaire. — *Woolridge* parvint pourtant à accroître la résistance au charbon à l'aide de l'extrait de thymus; mais cette expérience, que nul n'a répétée avec un plein succès, ne comporte pas de substances microbiennes qui à l'époque, du reste, n'étaient pas isolées même grossièrement.

En 1887, Pasteur, sans cependant apporter de preuve, adopte la théorie de l'addition. Huit mois après, Salmon et Smith pensèrent fournir un début de démonstration, en vaccinant le pigeon à l'aide des cultures du choléra des porcs portées à 60°. — On a objecté que cette température est à peu près celle des essais de Toussaint; les auteurs, il est vrai, ont cru répondre à l'avance, en prouvant que les liquides utilisés, semés dans des bouillons, ne donnent rien. Mais, pour admettre cette preuve, au premier abord sans réplique, il faut ne pas tenir compte de l'expérience de Maximovitch établissant qu'une bactérie atténuée à la limite peut devenir incapable de se développer dans les milieux inertes, alors que mise sous la peau elle tue l'animal. — Il y a plus. — Avec ce virus actif chez le porc, ces auteurs, à cette époque, ont vacciné non pas le porc, mais le pigeon, qui de leur propre aveu est presque toujours naturellement réfractaire. Ce sont sans doute ces considérations qui ont fait dire à M. Duclaux « *qu'il n'y avait dans cet ensemble de faits, si intéressants qu'ils fussent, rien qui fût capable d'entraîner la conviction* ».

Vaccination par les produits solubles. — Dans son Rapport sur le prix Chaussier [1], faisant allusion à ce problème, M. Bouchard a bien voulu rappeler que, le 24 octobre 1887, je publiai : « ... *la preuve décisive et définitive, dont je l'avais rendu témoin dès le mois de mars* ».

Dans cette Note [2] intitulée « *Sur les procédés capables d'augmenter la résistance de l'organisme à l'action des microbes* », titre ne comportant pas à dessein d'expression abstraite (immunité, vaccination, etc.), source de discussion, j'établis d'abord la *virulence* du Bacille pyocyanique, tuant rapidement à la dose de 1/2 ou 1/4 centimètre cube des animaux dont les tissus se remplissent de bacilles; j'indique les symptômes que de minimes quantités de culture, telles que celles qu'on

1. *Acad. Sc.*, 25 déc. 1900.
2. *Acad. Sc.*, 24 oct. 1887.

introduit en inoculant, ne peuvent faire apparaître promptement, prouvant ainsi qu'il ne s'agit pas d'une véritable intoxication. Si cette intoxication joue un rôle, comme tendent à le faire croire les accidents consécutifs aux injections de volumes considérables de toxines, « *cette intoxication est sous la dépendance du développement du microbe* ».

Ces précautions, peut-être inutiles aujourd'hui, étaient alors nécessaires, car tout était contesté : action pathogène, rôle des toxines, etc.

Après avoir établi que le microbe détermine une *véritable infection*, je montre qu'on peut *vacciner* contre cette infection en plaçant des doses progressives de virus vivant *sous la peau* et non dans le sang : c'était, par surcroît, mettre en évidence une donnée encore peu connue, à savoir l'influence des *portes d'entrée* sur les variations de la virulence.

Dès lors, en présence d'une *infection qui vaccine*, je dissocie ce vaccin comprenant des éléments figurés ou *microbes* et des produits solubles de ces microbes ou *toxines*, les uns et les autres inclus dans les cultures; j'injecte uniquement, par quantités répétées, ces *cultures* pyocyaniques, *filtrées*, *chauffées* à 115° et démontrées *stériles*, autrement dit les *produits non figurés*, *solubles*. Puis, après avoir renouvelé plusieurs fois ces injections, suivant une technique qui n'a rien d'*immuable*, *j'inocule par voie intra-veineuse le Bacille pyocyanique à ces animaux ainsi préparés* et *à des témoins*. *Ces témoins succombent tous* « *comme précédemment* », c'est-à-dire, au maximum en *trois ou cinq jours*, à la façon des lapins dont je parle au début de la Note, quand je prouve que ce bacille est pathogène, lapins dont les viscères étaient farcis de microbes. Par contre, les *animaux préparés résistent*, *vivent durant des semaines et des mois et*, *fait capital*, lorsqu'ils meurent, *on ne trouve pas de bacilles*.

Voici, d'ailleurs, *ma conclusion* : « Ce qu'on peut dire en s'en tenant strictement « aux faits, c'est que, dans les conditions indiquées, il est possible d'augmenter « la résistance du lapin à un microbe déterminé, de *rendre cette résistance plus ou « moins complète et durable*, soit en inoculant au préalable ce microbe par une « autre voie, soit en *injectant au préalable les produits solubles des cultures*. »

Naturellement, à la longue, les sujets vaccinés eux-mêmes finissent par succomber. Je pourrais faire remarquer qu'ils meurent, comme périssent à un moment donné tous les lapins, principalement ceux des laboratoires placés dans des conditions en général peu hygiéniques; mais je crois, en raison des paralysies observées, que cette vaccination a pu les affaiblir. J'ignorais, au début, ce que

j'ai bientôt appris avec M. Bouchard, à savoir que d'infimes quantités de toxines suffisent pour vacciner; pas plus qu'aujourd'hui on ne parvenait à suffisamment dissocier les corps utiles des nuisibles; j'introduisais peut-être trop de toxines. Ce n'est là, du reste, qu'un détail de cette technique que je déclarais non « *immuable* », car je n'ai évidemment jamais prétendu immuniser ces animaux contre toute cause de mort; j'ai simplement soutenu qu'en injectant *ces produits solubles, je les rendais résistants à un microbe, devenu impuissant à fonctionner dans leurs tissus*. Or, ce résultat *résume toute cette question de l'immunité* : il me semble *se dégager incontestablement de mes recherches*.

Deux mois après paraissait le très beau Mémoire de Chamberland et Roux, fournissant la consécration définitive de cette donnée, en vaccinant le cobaye contre le vibrion septique, grâce aux principes renfermés dans l'œdème que provoque chez ce cobaye ce vibrion septique; c'était puiser les produits solubles dans l'animal au lieu de les prendre *in vitro*. Au fond la méthode est la même, puisque, dans les deux cas, ce sont les sécrétions bactériennes qui vaccinent; seul le milieu de leur fabrication change; or, ce milieu peut varier. Du reste, j'ai moi-même mis en œuvre cette modification de technique[1], *en immunisant à l'aide du sang des infectés*.

Ajoutons que, dans les deux années qui suivirent, on a étendu avec succès cette démonstration à 12 maladies, alors que de 1880 à 1887 on ne trouve que deux tentatives discutées.

Mécanisme de la vaccination par les produits solubles. — Constater que des injections préalables de toxines font naître l'immunité ne nous éclaire pas sur le mécanisme de ce phénomène. — *On ne peut*, en effet, *soutenir que ces toxines agissent*, à la manière d'un antiseptique, *par leur action de présence*; suivant leur nature, elles s'éliminent ou se détruisent[2]. D'une part, l'état réfractaire, nul quand l'organisme contient au maximum ces produits, augmente à mesure qu'ils disparaissent; d'autre part, bien que les cellules semblent devenir insensibles à certaines de ces toxines (tétanique, diphtérique), cette insensibilité, qui rapidement acquise n'a d'ailleurs que de grossières ressemblances avec les

1. Les matières solubles vaccinantes dans le sang des animaux. *Soc. Biol.*, 16 fév. 1889 et Maladie Pyocyanique.

2. Sur l'élimination par les urines des matières solubles vaccinantes fabriquées par les microbes en dehors de l'organisme. *Acad. Sc.*, 15 oct. 1888. — Certaines toxines chez certains animaux ne s'éliminent pas par le rein.

processus lents et progressifs de l'accoutumance, ne se retrouve pas pour la plupart de ces toxines [1], fait que j'ai établi et qui a été, dans les conditions précisées, reconnu exact : aussi a-t-il fallu chercher d'autres explications.

Théorie des humeurs (sérums) bactéricides. — A la suite de nombreuses tentatives, tout d'abord infructueuses, Grohmann, Fodor, Nuttall, etc., se sont aperçu que *les microbes ne se développent pas d'une façon identique dans le sérum* des animaux de même espèce, suivant qu'on recueille ce sérum chez des *sujets normaux ou chez des vaccinés*; néanmoins la preuve décisive manquait. On cherchait à savoir si ces microbes deviennent plus nombreux dans l'un de ces sérums; or, ces numérations sont difficiles; les différences, qui ne sont en général bien marquées qu'au début, s'atténuent parfois dès le deuxième ou le troisième jour; aussi, après avoir répété ces numérations, Nissen *concluait au doute*. D'autre part, en France, à cette époque, on ne professait à peu près que la théorie phagocytaire limitée alors à l'inclusion des germes dans les cellules.

Modifications des microbes dans le sérum des animaux réfractaires. — Grâce à la *variabilité morphologique* et à la *facilité des modifications fonctionnelles* (surtout au point de vue pigmentaire) que présente le Bacille pyocyanique, j'ai réussi à établir que ce bacille, examiné séparément dans un *sérum normal* et dans *celui d'un sujet immunisé*, offre une *série de différences* portant sur *la forme*, sur *la qualité* des produits, sur la *disposition des germes* dans la culture [2] : après cette publication « *le doute n'a plus semblé permis* » [3]. — D'ailleurs, j'ai complété ces premières études [4], en montrant que, *chez les vaccinés*, la *pullulation est moins rapide*, les *sécrétions moins abondantes*, etc., et en prouvant que ces changements se réalisent dans l'organisme vivant [5]. Comment, du reste, concevoir l'apparition des corps modificateurs dans le tube contenant l'un de ces sérums, celui des réfractaires, et non dans l'autre? Soutenir que ces modifications cellulaires ne se produisent qu'en dehors de l'animal, c'est formuler sans aucune preuve une appréciation qui ne conduit à rien moins qu'à conférer à la matière

1. Vaccination et accoutumance. *Soc. Biol.*, 24 mai 1890.
2. Sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. *Soc. Biol.*, 23 nov. 1889.
3. Bouchard, Rapport sur le prix Chaussier, *Acad. Sc.*, 25 déc. 1900.
4. Évolution des microbes chez les animaux vaccinés. *Soc. Biol.*, 26 avril 1890.
5. Atténuation du virus dans le sang des animaux vaccinés. *Soc. Biol.*, 2 juillet 1892.

inerte, séparée de l'économie, des attributs qui ont quelque chose de vital!

Du reste, ce n'est point ici le lieu de rappeler les diverses objections formulées. Au demeurant, les opposants, en particulier à l'étranger, ont toujours été réduits à une minorité; aujourd'hui même les plus difficiles *à convaincre* admettent que les *microbes s'atténuent hors des cellules;* si, d'ailleurs, la chose avait été nécessaire, la découverte de la sérothérapie aurait emporté la conviction de ceux qui ne croyaient pas aux modifications utiles du sérum des vaccinés.

Ainsi, le premier en France, et sans jamais cesser d'étudier et d'admettre la phagocytose, j'ai soutenu, en collaboration avec M. Roger [1], le *rôle du sérum dans le mécanisme de l'immunité* [2]; avec faits à l'appui, j'ai défendu cette conception à un moment où, comme le démontre le petit nombre, à cette époque, de ses adeptes et des travaux relatifs à cette question, elle était loin d'être solidement établie. Du reste, faisant allusion aux modifications d'aspect signalées par nous, Metchnikoff a bien voulu écrire : « MM. *Charrin et Roger les premiers* ont attiré « l'attention sur l'*agglutination* du Bacille pyocyanique, obtenue avec le sérum des « animaux immunisés contre cette bactérie [3] ». Or, si, avec Widal, on admet que cette agglutination (microbes en amas) peut se rencontrer dans la période d'infection, nul n'ignore aujourd'hui, sans d'ailleurs déduire de ce fait une donnée théorique, que cette particularité est peut-être plus encore un des caractères des humeurs des sujets rendus réfractaires.

Les déductions pratiques de ces recherches n'ont pas tardé. — Le 7 juin 1890, à la *Soc. de Biologie*, je signalais les *heureux résultats* (le plus souvent pourtant simples améliorations) obtenus par M. Bouchard, *en injectant à des lapins inoculés avec le Bacille pyocyanique le sérum d'autres lapins vaccinés contre ce bacille à l'aide des toxines*. — Dans la relation de ses études d'hématothérapie, en collaboration avec Héricourt, faisant allusion à ce travail, M. Richet écrit que c'est là l'origine de l'emploi du sérum comme procédé d'hématothérapie et il ajoute : « ... *c'est évidemment à MM. Bouchard et Charrin que cela est dû* [4] ».

Ainsi était mise en œuvre une *sérothérapie analogue* sous plusieurs rapports à celle que Behring allait nous faire connaître et que Roux devait introduire

1. Pour abréger, j'ai, comme je l'ai dit, renvoyé le plus souvent certains détails bibliographiques (indication des collaborateurs, des publications similaires, etc.) à la liste faite année par année.
2. *Soc. Biol.*, 3 déc. 1892.
3. *Rev. gén. des Sc.*, nov. 1900.
4. Ch. Richet, *Travaux du laboratoire de physiologie*, Paris 1895, page 243.

chez nous. — Dans un cas, en effet, comme dans l'autre, on immunise un animal en lui injectant des toxines d'un microbe donné; dans un cas comme dans l'autre, on emprunte à cet animal ainsi immunisé son sérum pour combattre l'infection causée par ce microbe; dans un cas comme dans l'autre, on se base sur les qualités utiles de ce sérum. — Toutefois (je crois devoir le faire remarquer), une importante différence distingue ces méthodes; nous ne connaissions, dans ces sérums, que des propriétés nuisibles au microbe, à l'agent figuré, propriétés dites bactéricides (les seules, d'ailleurs, que possède le liquide sanguin pyocyanique), tandis que Behring et Kitasato devaient nous révéler les attributs antitoxiques, nuisibles aux poisons du germe; ces attributs confèrent à cette humeur une puissance beaucoup plus active, puissance qui malheureusement, du moins à ce degré de curation et non de prophylaxie, ne se retrouve pas toujours suffisante, jusqu'à ce jour et d'une façon indiscutable, dans d'autres sérums.

Mécanisme de l'influence des anti-toxines sur les toxines. — On devait naturellement se demander *comment agissent ces sérums* bactéricides ou antitoxiques? Peut-être, ainsi qu'on l'a prétendu, interviennent-ils, pour une part, en neutralisant les toxines, bien que les expériences en général ne vérifient pas complètement ces prévisions. En tout cas, il existe, comme j'ai contribué à le montrer, entre telle toxine et telle anti-toxine une sorte d'*antagonisme physiologique* se traduisant par des *effets contraires à ceux de la toxine exercés par l'anti-toxine* soit sur le *cœur*, soit sur la *diurèse*, soit sur la *température*, etc. [1]. De plus il est nécessaire, si on veut obtenir un heureux résultat, de faire pénétrer cette anti-toxine *avant* que *les cellules* trop altérées *ne puissent plus réagir*, car, si l'on arrive trop tard, il semble qu'on aggrave la situation. Ce résultat prouve nettement que la neutralisation chimique n'est pas seule en cause, qu'on doit compter avec la stimulation de l'organisme sollicité par ces éléments protecteurs à lutter contre les poisons bactériens [2].

Origine des principes protecteurs. — Tout en soutenant l'importance des *modifications humorales* dans le mécanisme de l'immunité, je n'ai jamais cessé de proclamer, avec M. Bouchard, avec Grawitz, qu'il s'agit là d'une

1. *Soc. Biol.*, 19 mars 1898 et *Congr. Méd.*, Montpellier.
2. Protection des tissus contre les sécrétions. — Défense de l'organisme. *Journ. de Phys. et de Pathol. génér.*, mars 1900, page 293.

propriété cellulaire [1]. — Je ne me suis pas borné à l'écrire; j'ai fait effort pour établir que *ces principes de la défense* (bactéricides ou anti-toxiques) dérivent des *modifications nutritives des cellules dépendant des sécrétions microbiennes* [2]. Il nous a suffi de poursuivre une série d'analyses d'urine pour nous apercevoir des *métamorphoses* apportées dans ces *mutations nutritives*, pour voir, tout au moins pendant quelque temps, chez ces êtres rendus réfractaires, osciller les proportions de divers composants, proportions influencées par le taux des échanges [3]. L'organisme, *après cette immunisation*, n'est plus ce qu'il était avant : *le terrain a subi des changements.*

J'ai même réussi à prouver que, pour faire naître ces changements, il n'est pas nécessaire de disposer de composés bien rares, bien spéciaux, attendu qu'en soumettant, pendant des semaines ou des mois, des animaux à de simples injections de faibles doses de *sels*, j'ai vu la *résistance à l'infection augmenter*, l'*état bactéricide s'accentuer*, l'*agglutination s'obtenir plus aisément*, etc. A coup sûr, ces modifications n'ont pas l'intensité de celles qu'on peut observer au cours des vaccinations dues aux toxines; néanmoins, ces résultats sont assez nets pour qu'on ait pu dire que ces recherches supprimaient ce qui pouvait rester de mystérieux dans ce problème de l'immunité. On voit, en effet, clairement que *ces principes particuliers*, nuisibles aux microbes ou à leurs sécrétions, *apparus dans le sérum, ne sont en aucune façon les matières minérales introduites*; par suite, on est fatalement amené à admettre que ces principes *dérivent des cellules* modifiées dans leurs échanges par le contact, par le passage de ces matières minérales elles-mêmes [4]. — Remarquons, à ce sujet, que des modifications (état bactéricide, agglutination, etc.), envisagées comme des conséquences de l'intervention des produits diastasiques, se développent ici sous l'influence des composés salins minéraux qui nous ont même permis d'obtenir, avec Desgrez, la peptonisation de l'albumine [5]. N'est-il pas intéressant de rapprocher ces résultats de la façon dont on tend, à l'heure présente, à concevoir les diastases et les phénomènes qui en dépendent?

1. Voir *Traité Pathol. génér.*, t. II, chap. XI, page 324 et *Maladie Pyocyanique*, 1889, p. 98.
2. *Arch. Phys.*, avril 1895.
3. Influence de la vaccination sur l'élimination de l'urée, sur le mode de nutrition. *Soc. Biol.*, 17 juillet 1897 et 8 janvier 1898.
4. Action des matières minérales et des acides organiques sur les variations de la résistance et les modifications de l'économie. *Soc. Biol.*, 29 juillet et *Acad. Sc.*, 31 juillet 1899.
5. *Leçons sur les Déf. nat. de l'Organ.*, chap. XVI, p. 236-237.

CHAPITRE IV

(Première partie)

RECHERCHES DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

Varia.

En cherchant à reproduire les divers accidents de la maladie, j'ai été amené, chemin faisant, à résoudre certains problèmes de pathologie[1].

Variétés des lésions d'un même organe. — J'ai, en particulier, montré qu'un *même virus*, agissant sur un *même organe* chez une *même espèce animale*, fait naître des *lésions variées*[2]. C'est ainsi que j'ai pu obtenir des néphrites



Fig. 8. — Rein (lapin) atrophié granuleux.



Fig. 9. — Rein avec infarctus.

scléreuses ou *parenchymateuses*, des *inflammations* aiguës ou chroniques, des *dégénérescences amyloïde* ou *graisseuse*, des *infarctus* rénaux *symétriques*, etc.

Ces résultats permettent de comprendre comment, dans la scarlatine, par exemple, suivant les auteurs, des lésions disparates ont été décrites, sans que personne n'ait forcément fait erreur. — L'observation m'a conduit à rapporter ces *variétés* soit à l'influence du *virus*, de son activité, de sa dose, de sa porte

1. Dans ce Chapitre, j'ai cru devoir développer quelques recherches, dont les résultats m'ont paru avoir une portée générale.

2. Variété des lésions rénales dans une même maladie expérimentale. *Soc. Biol.*, 2 juin 1888.

d'entrée, soit au rôle des *cellules*, de leurs qualités réactionnelles, soit plus encore à la *durée* du mal.

Dégénérescence amyloïde expérimentale. — La reproduction expérimentale de la *dégénérescence amyloïde*, obtenue pour la première fois[1], nous a appris que cette dégénérescence, si importante en pathologie, peut être l'*œuvre d'un microbe*, que la *suppuration n'est pas nécessaire* à sa genèse.

Dégénérescence graisseuse. — Dans la réalisation de ces *dégénérescences*, j'ai prouvé que le *terrain* joue un grand rôle[2].

Infarctus rénaux. — Grâce à l'existence d'une série d'*infarctus rénaux symétriques*[3], nous avons reconnu que les germes peuvent, dans quelque mesure, intervenir *par eux-mêmes, en comblant les capillaires* (Voy. fig. 9, p. 29). D'autre part, la *symétrie* de ces infarctus tient à l'*action vaso-constrictive des toxines* pyocyaniques qui paralysent les *centres* vaso-dilatateurs. Les bacilles sont trop petits pour obstruer directement les vaisseaux; le *spasme*, en *réduisant la lumière* de ces vaisseaux, rend cette obstruction plus aisée : l' *origine centrale* de ce spasme impose aux lésions la *symétrie* et cette *symétrie*, en revanche, permet de soupçonner *cette action des centres nerveux*.

Arthropathies expérimentales. — En réalisant des *artropathies*[4] j'ai pu éclairer la question des *pseudo-rhumatismes*; la reproduction des lésions m'a amené à *analyser le mécanisme des arthrites observées au cours des fièvres*.

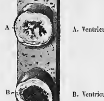
Hémorragies infectieuses. — Les *hémorragies* nées sous l'influence du Bacille pyocyanique ou de ses toxines[5] ont prouvé qu'un germe peut acquérir une *propriété hémorragipare* qu'il ne possède pas à l'origine. On soutenait auparavant que cette propriété appartient à une bactérie spéciale, dont l'intervention était indispensable pour amener des extravasations. — De plus, grâce à la

1. *Soc. Biol.*, 13 octobre 1888, avec M. Bouchard.
2. *Soc. Biol.*, 11 octobre 1890.
3. *Congr. Méd.*, Nancy, 1896.
4. *Soc. Biol.*, 27 juillet 1889.
5. Hémorragies dans la série animale, *Soc. Biol.*, 7 mai 1892.

localisation ou à la *diffusion* de ces extravasations, il m'a été possible de reproduire les *types cliniques*[1].

Entérite d'origine centrale. — Le *défaut d'action des toxines* introduites par *ingestion*, alors que ces corps se montrent *très actifs* quand on les injecte *sous la peau ou dans le sang*, montre que des *entérites*, auxquelles on attribuait une origine *intra-intestinale*, dérivent parfois d'un *processus central*[2]. — Sanarelli a appliqué ces données à la *fièvre typhoïde*, dont le *point de départ dépendrait d'une localisation primitivement extra-digestive*.

Conséquences tardives de l'infection. — Le plus souvent, en clinique, les malades (brightiques, cardiaques ou autres) ne possèdent plus ni le microbe, ni la toxine de la maladie (pneumonie, fièvre typhoïde, etc.), cause



A. Ventricule gauche hypertrophié; parois epaissies.

B. Ventricule gauche normal.

Fig. 10 et 11. — Coupes perpendiculaires au grand diamètre.

de la lésion dont ils souffrent au moment où on les examine; *depuis des années, microbe et toxine ont disparu* : or, j'ai réussi à reproduire expérimentalement ces faits. — A plusieurs reprises, j'ai inoculé un Bacille pyocyanique peu virulent à un lapin qui, grâce à une légère vaccination, a résisté. Chaque fois, cependant, en avril, juillet, novembre 1887, pendant quelques jours après une de ces inoculations, cet animal avait de l'albumine et ses urines contenaient le microbe qui ne tardait pas à disparaître, non sans avoir modifié les tissus durant ces

1. *Soc. Biol.*, 15 juillet 1893.
2. *Soc. Biol.*, 13 juillet 1895.

quelques jours. De janvier à mars, on n'a plus jamais rencontré ce Bacille pyocyanique; l'albuminurie est devenue permanente; le lapin assez maigre a succombé le 14 mars 1888. — A l'autopsie, on a découvert le syndrôme classique de l'artério-sclérose : *reins scléreux*, petits, granuleux, *vaisseaux durs*, *ventricule gauche hypertrophié*. — Le rapprochement des figures 8 et 10 (pages 29 et 31) met sous les yeux la reproduction expérimentale de ce syndrôme si important en Clinique.

Ces résultats prouvent que la cause, animée ou chimique, peut disparaître; la cellule une fois lésée d'une manière suffisante ne revient plus à son type normal; elle évolue dans un sens pathologique : *la pathologie cellulaire succède à phase toxi-infectieuse* [1].

Reproduction de la morve à l'aide des liquides de culture. — A la suite d'une Note que nous avions communiquée, en décembre 1882, relativement au *parasite de la Morve* (infection du Solipède), l'Académie de Médecine a nommé une commission composée de MM. Vulpian, Villemin, Bouley, rapporteur. Sous le contrôle de cette Commission, j'ai (en collaboration avec MM. Bouchard et Capitan) préparé des *cultures de l'agent pathogène*; puis, à l'aide d'une 5e et d'une 6e de ces cultures, en présence des professeurs de l'École d'Alfort et de M. Bouley, *j'ai inoculé deux ânes*; le premier a succombé le 9e jour, le second le 12e : *les deux présentaient les lésions caractéristiques de la morve* aiguë [2].

Des résultats de nos expériences, Bouley, dans son rapport, dégageait « *la démonstration expérimentale que ce bacille isolable de la gangue organique, cultivable en dehors d'elle, est bien et exclusivement l'élément de la virulence de cette maladie.* »

Au même moment, Schutz et Löffler isolaient ce germe; mais pourvus de moyens techniques que nul ne connaissait encore en France (milieux solides), *sans rien ajouter au fond du débat, à la rigueur de la démonstration de la nature vivante de cet agent*, ils ont donné de sa forme, de ses cultures, une meilleure description.

1. *Acad. Sc.*, 4 juin 1888.
2. *Acad. Méd.*, 27 décembre 1882.

CHAPITRE V

(Première partie)

ÉTUDES DE PATHOLOGIE COMPARÉE

L'étude de la *pathologie comparée* m'a permis d'élucider certaines questions; nul, d'ailleurs, ne peut méconnaître l'*utilité de cette étude*. Dans un article intitulé *Pathologie animale et pathologie végétale* (*Rev. Vitic.*, octobre 1895) j'ai établi, entre ces deux pathologies, un parallèle qui met en relief *nombre d'analogies* et bien souvent une *moins grande complexité dans la recherche*.

Cellule végétale et microbe pathogène. — L'inoculation des feuilles de *Pachyphyton bracteosum* (*Crassulacées*), à l'aide du Bacille pyocyanique, m'a conduit à montrer que, pour les *végétaux* comme pour les *animaux*, la *qualité* et la *quantité des germes* ont de l'importance; de plus, *ces germes* s'entassent hors des cellules, *agissant par eux-mêmes* ou par *leurs toxines*, *lésant les tissus*, *modifiant les humeurs*, etc. — Ces remarques *rapprochent* les deux pathologies, *animale et végétale*.

Quant à la résistance aux bactéries, elle est attribuable à la *solidité des membranes*, plus encore à l'*acidité des sucs*; par contre, on ne décèle naturellement ni *phagocytose*, ni *cellules mobiles*. — En somme, *entre les plantes et les animaux*, au point de vue de la défense, on trouve des *analogies* et des *différences*; en outre, ces constatations permettent de penser que les *protections chimiques* sont, chez les êtres vivants, *les moyens de défense les plus répandus* [1].

Animaux et végétaux. — Procédés de défense. — Je suis arrivé à des conclusions analogues à celles qui précèdent, en reprenant mes recherches relatives à cette *comparaison des moyens de défense considérés dans ces deux règnes*,

1. *Soc. Biol.*, 14 janvier et *Arch. Phys.*, avril 1893.

à l'aide du *bacille de la brunissure ou brunissement du sarment.* — Étudié sous ma direction par Ostrowsky, ce bacille s'est révélé *pathogène pour l'un et l'autre de ces règnes, animal et végétal*; par suite on comprend comment la contagion, dont le rôle s'élargit, peut dériver du contact d'une plante (1).

Le microbe de la gelivure. — C'est encore en utilisant un *parasite de la vigne* qu'il m'a été possible de montrer *le rôle de certaines variations de terrain.* Grâce à ces recherches, j'ai réussi à mettre en lumière, comme causes de changements dans la résistance aux germes, l'*hydrémie*, la *dilution des aliments*, l'*acidité des sucs*, l'action des *matières minérales* (2), etc.

L'infection chez les poissons. — J'ai retiré de divers *poissons du Rhône*, malades ou récemment morts, un *bacille* ressemblant au bacille du colon. — En réalisant la maladie soit par l'inoculation de ce bacille, soit par l'injection de ses toxines, j'ai *étendu à la pathologie de ces êtres les lois de pathologie générale qui régissent les affections des espèces plus élevées*; j'ai, en particulier, prouvé expérimentalement que ces êtres subissent les effets de la *contagion par l'eau* (3). — Plus récemment (inédit), j'ai étudié, *chez l'Ablette en captivité*, des lésions *cutanées* de nature *parasitaire*, favorisées par l'*encombrement*.

Épidémie chez des goujons. — Il m'a été donné de poursuivre ces recherches à l'aide d'une *variété de staphylococcus aureus* pathogène pour le *goujon* (4). — Ces résultats s'ajoutent à ceux qui précèdent, comme à ceux qui suivent, pour montrer qu'aux divers degrés de l'échelle animale on rencontre les mêmes agents morbifiques : cette diffusion multiplie les causes de contagion.

Maladie myxosporidienne des barbeaux. — J'ai découvert, chez les *barbeaux du Rhône*, une maladie des plus meurtrières, *ne frappant absolument que cette espèce de poisson* et causée par des *Myxosporidies qui infestent les tissus.* — Cette affection, identique à celle que Thélohan a décrite chez les barbeaux de la Meuse (5),

1. *Soc. Biol.*, 16 mai 1896.
2. *Rev. Vitic. Soc. Biol.*, 11 mars 1899.
3. *Soc. Biol.*, 25 mars 1893.
4. *Soc. Biol.*, 11 novembre 1893.
5. *Soc. Biol.*, 12 novembre 1898.

dévoile le rôle morbifique de ces parasites, *infiniment moins connus à titre d'agents pathogènes que les vraies bactéries.*

L'oïdium albicans considéré comme agent pathogène général. — Chacun sait que ce champignon cause un type d'affection *localisée*, le *muguet*. Or, je suis arrivé à *élever ce parasite au rang d'agent d'une véritable septicémie*; dans ces nouvelles conditions il se répand dans *tous les tissus*, agissant et *directement* par lui-même et *indirectement* par ses sécrétions. — Ces expériences expliquent les cas de *muguet généralisé* de la *pathologie humaine*; de plus, elles montrent les *deux* pathogénies de la maladie (*pathogénie mécanique, pathogénie chimique*) mises en œuvre par *un même agent* [1].

Innocuité des toxines pour certains végétaux. — On parvient à *cultiver des Mucorinées dans les toxines*, diphtériques ou autres. Or, donnée importante, sous cette influence *la toxicité de ces toxines s'atténue*, disparaît quelquefois complètement. — Ce résultat merveilleusement agrandi, développé par Metchnikoff, éclaire le *mécanisme de la lutte de deux ou de plusieurs parasites*; *appliquée à l'intestin*, cette notion explique, pour une part, l'*atténuation*, la tolérance des *toxines ingérées* [2], puisque dans le tube digestif ces toxines subissent l'action détériorante d'une foule de parasites.

Habitats microbiens. — Contagion. — En inoculant divers *microbes* à des *mouches*, à des *vers de terre*, à des *plantes*, etc., j'ai contribué à montrer comment, avec ces sortes de vecteurs, la contagion peut s'opérer et les *bactéries se disperser* [3].

Oospora Guignardi. — Comparé au Bacille pyocyanique, ce germe devient *difficilement pathogène* : j'ai cherché les raisons de cette différence. — Ce parasite *préfère*, comme aliments, les *hydrates de carbone*, tandis que le Bacille pyocyanique s'adresse plutôt aux *éléments protéiques plus répandus*; en outre, il est *plus lent* au point de vue de sa *reproduction* et de ses *sécrétions* [4]. Or, chacun sait que plus un germe pullule ou fonctionne rapidement, plus il est à craindre.

1. *Acad. Sc.*, 4 juin 1895, *Soc. Biol.*, 11 juillet 1896 ; thèse d'Ostrowsky, 1896.
2. *Soc. Biol.*, 5 juin 1897.
3. *Soc Biol.*, 5 nov. 1892.
4. *Congrès méd.*, Rome, 1894.

CHAPITRE VI

(Première partie)

RECHERCHES DE PATHOLOGIE ET DE CLINIQUE MÉDICALES

Je résume, dans ce chapitre, quelques notions d'un ordre plus strictement clinique. — J'emprunte même un certain nombre de ces faits aux leçons de *Pathogénie appliquée*, c'est-à-dire de *Clinique expliquée*, que j'ai professées au moment où j'ai suppléé le professeur Germain Sée dans la Chaire de Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. — Ce titre (*Leçons de pathogénie appliquée*, au lieu de la dénomination usuelle *Leçons de clinique*) indique clairement que mes efforts ont eu en vue l'*explication des phénomènes enregistrés.* Je ne me suis pas borné, suivant l'usage, à décrire les symptômes et les lésions; j'ai cherché, à la lumière de la *physiologie pathologique*, à faire comprendre *comment se développe* tel ou tel processus, *comment il est possible de le reproduire chez l'animal.*

Il me semble que les découvertes de l'expérimentation sont, en partie, destinées à permettre de telles explications, par suite à conduire à un *diagnostic*, à un *pronostic*, plus encore à une *thérapeutique plus éclairée.* Il est inadmissible (à moins que la médecine ne soit le contraire de toute science) qu'on soit amené à *comprendre plus difficilement les désordres pathologiques* et surtout à *s'opposer moins efficacement à leur évolution*, parce qu'on tente de *pénétrer le mécanisme* de ces désordres.

Pathologie de la grossesse. — La *grossesse*, plus encore la *puerpéralité*, mettent l'*économie à la merci des maladies* : le clinicien a grand intérêt à pénétrer les motifs de ce défaut de résistance, attendu que, mieux éclairé, il lutte plus logiquement. — Je me suis appliqué, comme je l'ai simplement indiqué à la page 14, à rechercher ces motifs, à *substituer des faits et des explications positives*, aux *formules habituelles*, telles que changements, dépréciations du terrain, formules

qui constatent sans dévoiler en quoi que ce soit le mécanisme des *prédispositions morbides de la période puerpérale* (1).

Chez la femme enceinte, la *nutrition est ralentie* (2). En soumettant des femelles pleines et non pleines à une alimentation uniforme, réduite à quelques centimètres cubes d'une solution minéralisée injectée sous la peau, on reconnaît que, chez les cobayes du premier groupe (pleines), l'*urine*, en général *moins abondante*, contient *moins d'urée*; le *fer de la rate diminue* (3); la *graisse* (fréquence de l'obésité *post partum*), le *sucre* (4) sont *consommés avec moins d'activité;* l'oxygène et l'acide carbonique sont utilisés ou produits en *plus faibles proportions* (5).

En dehors des causes connues (émotions, pertes de sang, plaie placentaire, modifications anatomiques légères du foie, du corps thyroïde, de la peau, des capsules surrénales), il existe donc une série de modifications *statiques, anatomiques, chimiques* (6), *humorales*, permettant de comprendre pourquoi, si souvent, l'*histoire pathologique d'une personne remonte à une grossesse.* — Au cours de cette grossesse, *les tissus sont, en effet, soumis aux influences d'une foule de principes morbifiques*; les uns, tels que l'*hyperglycémie*, la *déminéralisation* (chaux diminuée), l'*auto-intoxication* (7) facilitent l'éclosion de l'infection; les autres, comme la *diminution du fer*, les *lésions de la rate* sont favorables aux anémies; quelques-uns, à l'exemple du *ralentissement des échanges* (graisse, sucre mal consommés), conduisent à l'obésité, à la lithiase biliaire, au diabète; enfin l'accroissement de l'*irritabilité du névraxe* appelle les réactions nerveuses (8), etc.

Pathologie des nouveau-nés. — Les fils de mères malades. — Hérédité. — L'étude des *nourrissons issus de mères malades* (tuberculose, syphilis, alcoolisme, infections, intoxications, etc.), offrent souvent, en dehors des stigmates spécifiques, *des anomalies variées* signalées page 14 : insuffisance

1. Hyperglycémie et déminéralisation. *Acad. Sc.*, 27 mars 1899. — Mon service d'hôpital, en partie réservé à la pathologie médicale de la grossesse, m'a fourni d'utiles observations.
2. Modifications provoquées dans l'organisme par la gestation. *Soc. Biol.*, 3 juin 1899.
3. Démonstration des variations du fer dans la grossesse. *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, juillet 1899. — Voir page 63 de cette Notice.
4. Glycosurie des femmes enceintes, thèse de Brocard faite sous ma direction, 1898.
5. Voir thèse de Lassudrie, 1901 : Pathogénie de l'éclampsie, thèse faite dans mon laboratoire.
6. Le glycogène hépatique dans la grossesse. *Acad. Sc.*, 5 mars et *Soc. Biol.*, 17 mars 1900.
7. Voir Notice (chap. VIII, page 51, auto-intoxications) *Pathogénie générale de l'éclampsie.*
8. Pysiologie pathologique de la grossesse. *Acad. Sc.*, 8 mai 1899; *Journ. de Phys. et de Pathol. génér.*, mai 1899; Thèse Lassudrie, 1901.

du poids, de la croissance, de la température, du volume des urines, fréquence des entérites, des broncho-pneumonies [1], etc. — Je me suis efforcé de *rechercher les causes de ces anomalies* [2].

On a accusé, à titre de facteur initial, l'*infection*; or, tout en reconnaissant son importance, j'ai montré son inconstance, la diversité, la banalité des germes isolés, le début des troubles qui souvent remontent à la vie intra-utérine, à une époque où les tissus sont aseptiques. — On a incriminé des *lésions viscérales*, alors qu'il n'existe pas une seule (même l'atrophie de la muqueuse digestive) de ces lésions qui parfois ne fasse défaut; du reste, une lésion suppose une cause et ne peut être un point de départ.

En présence de l'*insuffisance* des théories *infectieuse* ou *anatomo-pathologique*, j'ai poursuivi des recherches dans une autre direction.

Les nourrissons de femmes malades en général *absorbent moins* de lait, laissent *s'éliminer plus d'azote par les fèces* (*Az.* des fèces, par kilog = 60 à 110 milligr. au lieu de 27 à 48); leur *urine* est moins abondante; $\frac{Az.\ u}{Az.\ t}$ est plus faible; *ils brûlent donc moins de combustible et le brûlent moins bien* : de là des infériorités dans la température et la thermogénèse [3]. D'autre part, chez eux, l'*unité de poids* correspond à une *surface plus grande* que chez les sujets provenant de mères normales (6 *à* 8 *au lieu de* 5 *à* 6 *déc. q.*); c'est là une *nouvelle cause d'hypothermie*, puisque la chaleur s'échappe plus vite. Pourtant, les exigences absolues de la physiologie obligent les cellules de ces enfants tarés à fabriquer, en un temps donné, une quantité de calorique au moins égale à celle qu'engendre un organisme normal; or, ce calorique disparaît plus rapidement et ces cellules disposent de matériaux moins abondants, plus imparfaitement élaborés; elles sont par suite condamnées à un *surmenage fatal*, dont les inévitables conséquences sont la *diminution de l'alcalinité humorale et l'accroissement de la toxicité des plasmas* : c'est, en effet, ce qu'on observe.

Ainsi la *chimie*, la *calorimétrie* révèlent l'infériorité des tissus; il en est de

1. Hérédité et tuberculose. Modifications héréditaires de l'organisme. — Influence des maladies de la mère sur l'enfant. *Soc. Biol.*, 26 octobre 1895 et 10 avril 1897.

2. Insuffisances évolutives des fils de femmes infectées ou intoxiquées. Travaux de mon laboratoire, Masson, édit.,1900.

3. Thermogénèse des jeunes sujets normaux et anormaux. Thèse de Bonniot, 1900, faite dans mon service.

même de l'*histologie pathologique*[1], du *fonctionnement spécial des organes*[2]; l'*extrait des capsules surrénales est impuissant à relever suffisamment la pression et celui du corps thyroïde à faire maigrir*; du reste, les viscères de ces petits êtres débiles manquent souvent de leurs principes essentiels; l'iode thyroïdien peut faire défaut[3]. On arrive ainsi à reconnaître que les *désordres observés* tiennent aux *tares anatomiques*, *physiologiques* et *chimiques des cellules*.

De telles constatations expliquent par surcroît la part de vérité contenue dans les théories *infectieuses*. — Les détériorations du foie, du pancréas, de l'intestin font *fléchir les défenses*, surtout celles qui résultent de l'intervention des sécrétions glandulaires; d'un autre côté, le refroidissement, la fatigue des tissus agissent à titre d'*agents dépresseurs généraux* : on conçoit, dès lors, facilement le développement de l'infection. De même les *cellules refroidies*, *surmenées*, sont aptes à subir sans résistance l'action des microbes ou des poisons; les seconds ne manquent pas plus que les premiers[4].

Toutes ces recherches concourent à mettre en évidence des *anomalies cellulaires* au point de vue de la *structure*, du *fonctionnement* ou des *sécrétions*. — L'*origine première* de ces anomalies tient à ce que les cellules de la génération, *si la maladie existe à l'heure de la conception*, sont, comme les autres appareils, plus ou moins altérées par cette maladie; elles ne peuvent par conséquent donner naissance qu'à des éléments anormaux, puisque ces éléments sont les parties d'un tout lésé. Si, au contraire, *le mal est survenu au cours de la grossesse*, les poisons morbifiques, traversant le placenta, sont allés détériorer les tissus délicats du fœtus. — En dernière analyse, *les affections de ces rejetons de parents malades dérivent des infériorités cellulaires de leurs propres tissus*, infériorités développées sous l'influence des processus morbides habituellement de nature toxique existant chez les générateurs[5].

1. Lésions histologiques des viscères chez les rejetons non tuberculeux de femmes tuberculeuses. *Soc. Biol.*, 12 novembre 1898.

2. Modifications organiques développées chez des nouveau-nés sous l'influence des maladies de la mère. *Soc. Biol.*, 15 juillet 1899.

3. *Variations de l'iode* du corps thyroïde des nouveau-nés sous diverses influences pathologiques. *Acad. Sc.*, 2 avril 1900.

4. Réalité de la toxicité urinaire. Auto-intoxication. Pathologie cellulaire. *Acad. Sc.*, 18 juin 1900. *Journ. de Phys. et de Pathol. génér.*

5. Mécanisme des insuffisances de développement des rejetons issus de mères malades. *Acad. Sc.*, 8 janvier 1900.

Tares dites héréditaires expérimentales. — L'expérimentation, patiemment poursuivie pendant plusieurs années, conduit à cette même donnée[1]. — De 1890 à 1894, j'ai soumis des lapins mâles et femelles à des injections de toxines variées, (toxines pyocyanique diphtérique, tuberculeuse, etc.). Malheureusement, les résultats les plus habituels ne sont autres que la *stérilité*, la *mortinatalité*, l'*avortement* [2]. Si cependant on multiplie les essais, on obtient des *anomalies de divers ordres*[3], des *atrophies des extrémités* (sortes de pied-bots), des *cloisonnements du vagin*, des *irrégularités des pavillons auriculaires*, etc., moins exceptionnellement du *nanisme*, (véritable **tératologie expérimentale**), des *déformations* rappelant celles du *rachitisme* [4].



Fig. 12.
B. Membre postérieur atrophié.
A. Membre postérieur normal.

En résumé, l'*expérimentation*, à la condition d'agir longtemps et sur un bon nombre d'animaux (60 à 80 durant 3 ou 4 ans), permet de réaliser tous les cas qu'on rencontre en clinique. En même temps, ces résultats, en dévoilant les origines si obscures d'une foule de tares anatomiques, élargissent le cadre de nos conceptions; la *syphilis* n'est plus *seule à intervenir* et son action cessant d'être *mystérieuse*, *toujours spécifique*, se réduit parfois à une cause de *débilité cellulaire*. « Un « peu de hardiesse dans l'hypothèse et une constante et persévérante attention « dans la recherche des effets lointains d'une expérience *ont fixé la science sur les « points les plus graves et les plus discutés du développement des monstruosités comme « conséquence des maladies infectieuses des parents*, faits que la clinique nous avait « révélés, mais qu'elle était incapable de nous expliquer. Ainsi M. Charrin a « donné à sa découverte les plus larges développements[5]. »

Foie. — **Angiocholite : reproduction expérimentale.** — Des *voies biliaires* d'un adulte atteint d'*ictère*, j'ai retiré le *bacille du colon*, qui cultivé, inoculé, a repro-

1. Influence de l'infection sur les produits de la génération. *Soc. Biol.*, 5 déc. 1891.
2. Influences héréditaires expérimentales. *Acad. Sc.*, 6 nov. 1893.
3. Difformités congénitales expérimentales. *Acad. Sc.*, 4 nov. 1895.
4. *Soc. Biol.*, 29 fév. et 25 avril 1896.
5. Rapport de M. Bouchard sur le prix Chaussier, 1900.

duit une *angiocholite microbienne expérimentale*. — Cette démonstration, pleinement confirmée, a mis en lumière la pathogénie d'un groupe de ces affections [1].

Mécanisme des ictères réputés épidémiques. — Au cours des *ictères réputés épidémiques*, il n'est pas rare de rencontrer des germes dans les canaux de la bile. Or, j'ai montré combien il est difficile d'admettre que des *corps solides*, si légers soient-ils, puissent *se dégager des eaux*, des *boues*, habituellement incriminées dans l'histoire de ces ictères : cette conception est contraire à un principe fondamental de physique; tout au plus une ventilation considérable entraîne-t-elle quelques parcelles placées sur une surface agitée! — Avec *faits à l'appui*, j'ai soutenu que de ces milieux remués émanent des *poisons volatils*, dont l'absorption abaisse la résistance de l'économie privée de certaines de ses défenses (*poisons volatils souvent vaso-constricteurs s'opposant à la sortie des leucocytes phagocytaires ou des sérosités bactéricides*) : dès lors, des parasites toujours présents dans l'intestin, les bronches, etc., interviennent. — On saisit la portée de cette conception au point de vue du rôle de l'*encombrement*, des *pseudo-contagions*, du *séjour dans les salles remplies de malades* [2] (Toxines volatiles et pseudo-contagions).

Folie hépatique. — On sait que le foie *détruit* une série de *poisons* capables de déterminer des troubles nerveux, en particulier du *délire*. Me basant sur cette propriété, j'ai décrit, sous le nom de *folie hépatique*, des désordres caractérisés par des accès de *délire*, de *troubles mentaux*, de *langage absurde*, désordres survenant chez des sujets frappés de dégénérescence hépatique et influencés par les aggravations ou les améliorations du mal. — Klippel, Faure, etc., ont *confirmé la réalité de cette nouvelle variété de folie auto-toxique* aujourd'hui classique [3].

Tube digestif. — **Entéro-colite cachectique.** — La clinique m'a amené à insister sur une *colite à forme cachectique*, modalité de l'*entérite muco-membraneuse*. — La simple observation a suffi pour me révéler la *fréquence*, l'*importance de ce processus* confondu avec certains types de tuberculose intestinale; l'expérimentation m'a fait entrevoir sa pathogénie d'ordre toxique ou parasitaire [4].

1. *Soc. Biol.*, 21 février 1891.
2. *Leç. de Pathog. appliq.*, 1897, IXe leçon, page 159 ; — Toxines volatiles et pseudo-contagion, *in* Travaux de mon laboratoire et *in* Thèse de Thibault, 1899, faite dans mon laboratoire et *Lec. sur les Déf. natur.*, page 148.
3. Maladies du foie et folie. *Soc. Biol.*, 30 juillet 1892.
4. *Assoc. franç. avanc. Sc.*, Caen, 1894 et *Leç. Pathog. appliq.*, 1897. Entéro-colite; forme cachectique : pathogénie, VIIIe leçon, page 152 et suiv.

Épidémicité de l'appendicite. — Grâce à l'examen d'une série d'animaux, j'ai pu affirmer que telles ou telles *appendicites* procèdent par *épidémie* et naissent sous l'influence d'un *agent microbien* répandu par le sang ou les voies lymphatiques [1]. — On sait qu'on a récemment soutenu le *rôle de l'épidémicité* à propos de certaines appendicites de l'homme.

Appareil circulatoire. — Endocardite (Rôle de la croissance). — L'histoire d'un adolescent, mort d'une endocardite causée par un staphylocoque blanc *peu virulent*, m'a conduit à préciser le rôle de la *croissance*, du *défaut de minéralisation*, etc. [2].

Cœur et tuberculose. — Des lésions constatées sur l'animal m'ont fait mettre en évidence une partie des *relations*, alors peu connues, existant entre *le cœur et la tuberculose*, question qui n'a pas cessé d'être à l'ordre du jour [3].

Mécanisme des hémorragies. — A l'aide de l'observation unie à l'expérimentation, j'ai prouvé que certaines *hémorragies* relèvent d'une origine toxique et souvent des toxines dérivées des fonctions hémorragipares des bactéries [4].

Arythmie spéciale. — J'ai analysé la *dissociation fonctionnelle des oreillettes et des ventricules*. Cette dissociation, d'ailleurs intermittente, observée avec soin nous a permis de montrer que *ce phénomène peut être en relation avec les oscillations de la vitesse ou de la pression et dépendre de troubles vaso-moteurs* [5].

La chlorose : pathogénie. — La chlorose est une maladie de la *femme* en rapport avec l'*apparition de la puberté*, de la *menstruation*, etc. Cette donnée m'a poussé à rechercher le *mécanisme de cette affection* en portant mon attention sur la *sphère génitale*.

On ne trouve pas un *microbe constant, spécial*; d'autre part, les *allures* du mal sont plutôt celles de l'*intoxication*, d'autant plus qu'avec une série de *poisons* (hydrogène arsénié, acides, etc.) on reproduit l'*altération des globules sanguins*.

Pour moi, la chlorose survient, en premier lieu, quand l'*appareil utéro-*

1. *Soc. Biol.*, 27 février 1897.
2. *Leçon de Pathog. appliq.* — *Clinique médicale.* — XIII[e] leçon. Endocardite; le microbe et le terrain, 1897, page 226.
3. Lésions cardiaques et Tuberculose. *Soc. Biol.*, 2 avril 1892.
4. *Soc. Biol.*, 7 mai 1892. — *Leç. Pathog. appliq.* XII[e] leçon, page 190. — Fonctions hémorragipares des bactéries. *Soc. Biol.*, 18 janvier 1896.
5. *Soc. Biol.*, 22 juillet 1899.

ovarien, impuissant à suffire à titre de *glande interne* aux exigenees de la puberté, laisse se développer une série de tares; elle relève, en seeond lieu, du *défaut total ou partiel des règles*. — J'ai établi que le *sang de ces règles* entraîne des *corps nuisibles* (sérum plus toxique la veille; malaises avant, bien-être après; nourrissons souffrants à ee moment, lorsque parfois les nourriees eonservent leurs règles, ete.).

Les heureux effets de l'opothérapie ovarienne ont eonfirmé eette *conception auto-toxique de la chlorose* [1]. — Ajoutons que l'*infériorité de la valeur cellulaire*, résultat fréquent des *influences dites héréditaires* (tubereulose des générateurs) nous explique la débilité fonetionnelle ou anatomique (v. p. 38) des hématies, des appareils digestif ou eireulatoire faeilement lésés ou troublés dans leur physiologie. Il est, d'ailleurs, elair que ees troubles ou lésions secondaires, une fois réalisés, ajoutent leur aetion défeetueuse aux anomalies primitives.

Système nerveux. — **Localisation cérébrale.** — L'analyse des symptômes présentés par un malade porteur d'une *tumeur du cervelet* m'a eonduit à préciser les fonetions de eet organe ehargé du maintien de l'*équilibre* [2].

Sclérose médullaire combinée. — Aidée d'un examen histologique détaillé, eette même analyse des symptômes ehez un homme offrant à la fois des *signes d'ataxie* et des *réflexes exagérés* a eontribué à faire eonnaître le type alors mal défini des *scléroses systématiques combinées de la moelle épinière* (*Rev. Méd.*, 1886).

Lésions cérébro-spinales : physiologie pathologique. — Une longue série de reeherehes m'ont amené à reproduire les syndromes de diverses *lésions cérébrales ou médullaires* ehez le lapin atteint de maladie pyoeyanique — Nous avons, en partieulier, après les avoir diagnostiquées dans plus d'un eas, reconnu, à l'autopsie, des *lésions encéphalo-pédonculaires* [3], un foyer d'*hématomyélie lombaire* [4]; nous avons aussi observé des signes d'*épilepsie spinale* avec spasme des extrémités [5], des *accidents épileptiformes* avec lésions des eellules des eentres [6], *de l'atrophie musculaire myélopathique* [7]. — Grâee aux toxines, il a été possible de

1. *Leç. de Pathog. appliq.*, 1897. *La chlorose*. — Symptômes. — Théories. — Traitement, XIe leçon, page 178 et suiv.
2. *Soc. Anat.*, 10 novembre 1882.
3. *Soc. Biol.*, 6 décmbre 1890.
4. Congr. Méd. Bordeaux, 1895.
5. *Soc. Biol.*, 18 mai 1895.
6. *Soc. Biol.*, 21 novembre 1896; 9 janvier 1897.
7. *Acad. Sc.*, 20 décembre 1897.

dégager la *nature toxi-infectieuse* alors si mal connue de ces troubles variés, dont les différentes entités, au point de vue des caractères extérieurs, relèvent avant tout du siège de ces *altérations*, de ces *hémorragies*, autrement dit des *localisations des centres nerveux*.

Voies respiratoires. — **Pseudo-tuberculose.** — En 1888, j'ai décrit une forme nouvelle de *pseudo-tuberculose bacillaire*, c'est-à-dire une maladie ayant toutes les *apparences de la tuberculose*, mais causée par un *microbe distinct du bacille de Koch* (1). Or, en 1891, j'ai observé, *chez l'homme* (2), une affection *granuleuse* ressemblant exactement à la tuberculose habituelle, tandis que l'*examen histologique*, la *culture*, l'*inoculation*, ont, à l'exclusion de tout autre, fait reconnaître un court *bâtonnet spécial*, impossible à confondre avec ce bacille de Koch. — Cette observation de *granulie sans bacille de Koch*, un peu surprenante à l'époque, n'est pas demeurée isolée (Travaux de Kouskow, de Kalt, de Courmont (3), etc.).

Formation des gaz intra-pleuraux. — L'analyse détaillée d'une *pleurésie à proteus* (4) a dévoilé, du moins en partie, *l'origine si discutée des gaz des épanchements pleuraux*, quand la séreuse est close : ils peuvent provenir des fermentations microbiennes.

Formes anomales de l'infection (Pleurésie éberthienne). — La connaissance des *déterminations atypiques d'un virus donné* préoccupe les pathologistes ; il est important de savoir si le microbe d'une affection, nettement définie par son siège ou ses manifestations, est capable de se révéler pathogène sans intéresser ce siège ou produire ces manifestations. — J'ai versé au débat *trois observations* clairement positives, un *épanchement pleural avec bacille d'Eberth* survenu en dehors de toute dothiénentérie (5), en second lieu l'histoire de deux malades morts de gangrène gazeuse, *sans lésion intestinale*, après avoir présenté en pleine épidémie de *fièvre typhoïde tous les principaux signes* de cette infection typhique (Deux infections primitives ; deux infections secondaires. *Soc. Cliniq.*, 1886).

Albuminurie intermittente. — **Variations et relations.** — Il n'est pas rare de rencontrer des malades dont l'*urine* ne contient de l'*albumine* qu'à des *moments précis* de la journée. — L'examen détaillé de plusieurs cas de ces

1. *Acad. Sc.*, 19 mars 1888.
2. Granulie sans bacille de Koch chez l'homme. *Soc. Biol.*, 17 octobre 1891.
3. *Leçons de Pathog. appliq.*, XIVe leçon, page 249.
4. *Soc. Biol.*, 15 juin 1895.
5. *Soc. méd. des hôpit.*, 17 avril 1891.

albuminuries intermittentes a montré l'*insuffisance des théories proposées* (rôle de l'alimentation, de l'exercice, de la station verticale, etc.) ; de plus, cet examen a mis au jour les relations existant entre le *passage de cette albumine* dans les tubes du rein et les *maxima d'activité des échanges ou de la circulation*. La figure 13 traduit ces relations par la superposition sensiblement constante

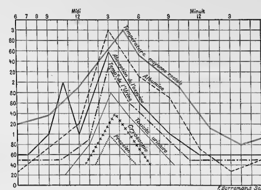


FIG. 13. — Courbes d'élimination ou d'absorption.

des *courbes* représentant les *proportions de sérine* ou de *globuline* éliminées, les *quantités d'urée* fabriquées, les *degrés de densité*, de *cryoscopie*, de *toxicité urinaires*, les chiffres de la *température du corps*, le *nombre* des *pulsations*, les *oscillations de la pression* sanguine, etc. En somme, à l'élément *chimique*, *humoral*, s'ajoute un facteur *physique*, *mécanique*[1] : le thérapeute devra compter avec l'un et l'autre.

Rhumatisme. — Sa nature. — Dès 1885 [2], il m'a été donné d'établir qu'il est possible de rencontrer un *même germe*, le staphylocoque blanc, dans un *foyer quelconque de suppuration* (dans ce premier cas, globe de l'œil) et peu après dans des *arthrites* des phalanges digitales. — En 1894, j'ai isolé *ce germe* dans le pus d'une *amygdalite*, puis, au bout de quelques jours, dans des *arthropathies*.

1. Oscillations et relations des albuminuries, *Acad. Sc.*, 24 décembre 1900; *Journ. Phys. et Path. génér.*, janvier 1901.
2. Pyohémie spontanée. *Soc. Cliniq.*, 1885.

D'autre part, après le professeur Bouchard, j'ai retiré ce *staphylocoque* d'une foule de *lésions articulaires*, réputées *rhumatismales* chroniques ou subaiguës, constatation universellement vérifiée, sans qu'il soit cependant permis de se prononcer catégoriquement sur les relations de cause à effet. — J'ai, d'ailleurs, montré que la *théorie humorale est en parfait accord avec la doctrine microbienne*, puisque les *acides*, lactique ou autres, *facilitent l'évolution des germes* [1]. Or, ces *acides* sont relativement *abondants chez ces rhumatisants*; d'un autre côté, dans l'intestin ou sur la peau de ces malades, les staphylocoques ne font pas défaut.

Diabète. — **Pluralité des diabètes.** — Dans mes Leçons de Pathogénie appliquée, autrement dit de *Clinique explicative* [2], j'ai soutenu, en me basant en partie sur l'analyse clinique, que, sous cette dénomination de diabète sucré, on groupe des *affections disparates* qui n'ont de *commun que la glycosurie*. En dehors du ralentissement de la nutrition, une lésion portant sur un point de *l'arc pancréatico-nervoso-hépatique* est apte à provoquer cette glycosurie; mais on conçoit sans peine *les différences*, suivant que le territoire malade n'est autre que le pancréas, le bulbe ou le foie, puisque à d'autres égards les *fonctions de ces organes sont nettement distinctes*.

Diabète pancréatique chez l'homme et l'animal. — Prenant à part le type *pancréatique*, j'ai réussi à établir entre celui de l'*animal* et celui de *l'homme* [3] de *multiples analogies* : polyurie, polydypsie, amaigrissement, lésions du foie ou des reins, prédisposition marquée aux processus bactériens, etc. [4]. — J'ai même parfois provoqué des *glycosuries passagères*, *en injectant des microbes dans le canal de Wirsung* ; une bactérie est donc capable de déterminer cette affection ; toutefois son rôle dans l'espèce est accessoire, attendu que tout élément destructeur du pancréas (tumeur, traumatisme, etc.) en fait autant (Voy. page 75).

Pathogénie de certaines douleurs osseuses. — Avec M. Guignard, j'ai montré que, chez ces diabétiques comme aussi chez certains tuberculeux, telles *douleurs osseuses* coexistent avec la présence en excès dans les urines de quelques *acides*,

1. *Assoc. franç. pour avanc. Sc.*, Caen, 1894. — Nature du rhumatisme. *Soc. Biol.*, 3 et 10 mars 1900.—Rhumatisme; cardiopathie; obésité. Les rhumatismes chroniques. *Leç. de Pathog. appliq.*, 1897; IIIe leçon, page 36 et suiv.; page 43.

2. *Leç. Pathog. appliq.*; IIe leçon. Diabète. Complications. Pathogénie. Les diabètes.

3. Diabète expérimental et diabète de l'homme. *Soc. Biol.*, 21 octobre 1893.

4. Quatre infections distinctes chez un chien diabétique. *Soc. Biol.*, 4 mars 1893.

acide lactique, etc. ; d'un autre côté, le *squelette* des malades de cet ordre est *pauvre en matières minérales*. De là cette conception qui rattache *ces douleurs à l'action de ces acides sur les phosphates* des os, phosphates en partie solubles sous l'influence de ces corps (fréquence de la phosphaturie chez les diabétiques) [1].

Tuberculose et morve. — Une étude comparative de ces deux infections mises en parallèle avec la syphilis prouve que l'*auto-inoculation*, la *réinoculation*, sauf exception, *ne sont possibles que pour les deux premières*, notion fondamentale confirmée par divers auteurs, en particulier par Arloing [2].

Tumeurs et microbes. — **Infections secondaires des néoplasmes.** — Le rôle des *microbes* au point de vue de la genèse des *tumeurs* n'est pas encore fixé. Néanmoins, j'ai contribué à montrer qu'en se greffant sur ces tumeurs, ces microbes provoquent l'*ulcération*, la *suppuration*, parfois la *rapidité d'évolution* des néoplasmes [3].

Genèse du pigment mélanique. — En semant dans du sang de cheval défibriné des parcelles de *tumeurs mélaniques* recueillies chez des chevaux à robe blanche, nous avons tenté, avec M. Moussu, de reproduire le *pigment noir* de ces tumeurs. Peut-être existe-t-il là un *agent vivant*, générateur de cette substance, qui pourrait être les éléments arrondis qu'on aperçoit dans le suc de ces néoplasmes ; les dimensions de ces éléments, d'abord inégales, paraissent, dans les cultures, s'uniformiser au point de vue des diamètres : il n'est pas encore possible de conclure.

Variations de durée de la période d'incubation des maladies. — L'histoire d'une épidémie de fièvre typhoïde, observée chez des *femmes enceintes*, m'a permis d'établir, par les tares enregistrées chez des rejetons nés à un moment où, pour quelques-unes de ces femmes, aucun symptôme n'existait encore, que ces *rejetons ont été débilités par le virus avant que ce virus ne soit capable d'impressionner les mères, au moins d'une façon apparente* [4].

Ainsi la *durée de l'incubation paraît en rapport avec le degré de sensibilité du réactif*; si ce réactif est peu sensible, il faut beaucoup plus de virus, par suite plus de temps.

1. Étude sur la pathogénie de certaines douleurs osseuses. *Arch. de Méd.*, décembre 1882.
2. Tuberculose et Morve; auto-inoculation et réinoculation. *Rev. Méd.*, 1885.
3. *Soc. Biol.*, 12 juillet 1890.
4. *Soc. Biol.*, 20 janvier 1900 et Travaux du Laboratoire de Méd. expérim. (H.-Études.)

L'expérimentation m'a permis de compléter ces données. — J'ai pu montrer que les troubles causés par la toxine tétanique sont perceptibles, sur un tracé calorimétrique continu, dès la 10e heure environ, tandis qu'à l'œil nu on ne les saisit que vers la 22e : *l'appréciation de cette durée de l'incubation dépend donc, en outre, du perfectionnement de la technique utilisée* [1].

1. La Thermogenèse dans le tétanos, avec M. d'Arsonval. *Arch. Phys.*, octobre 1898.

CHAPITRE VII

(Première partie)

ÉTUDES SUR LES AUTO-INTOXICATIONS ET LES INTOXICATIONS

Auto-intoxications. — Les cellules de l'organisme fabriquent sans cesse des poisons variés; le plus souvent nous n'en souffrons pas, grâce à nos organes antitoxiques ou éliminateurs. Mais, dans une foule de circonstances, ces défenses peuvent fléchir et le mal éclate, conséquence non plus de l'intervention de la cellule bactérienne, mais de celle de notre propre cellule (urémie, insuffisance hépatique, etc.). — L'importance de cette doctrine des auto-intoxications n'a d'égale peut-être que celle des théories microbiennes: les progrès de chaque jour le prouvent. Tous les symptômes, toutes les lésions, que les bactéries engendrent directement ou par leurs produits, nos cellules sont capables par leurs sécrétions de les faire apparaître.

J'ai entrepris sur ces auto-intoxications une série de recherches exposées dans mes trois livres sur les *Poisons de l'organisme* (*Poisons de l'urine*; *Poisons du tube digestif; Poisons des tissus*); quelques-unes cependant doivent être signalées à part, d'autant que toutes n'ont pas trouvé place dans ces trois volumes.

Toxicité des urines. — On sait les innombrables recherches entreprises, à la suite de M. Bouchard, sur les *poisons urinaires*; parmi eux il en est un, la *potasse*, dont je me suis appliqué à démontrer l'importance. — J'ai constaté que l'urine du lapin doit en grande partie son *énorme toxicité aux sels de potasse* (il suffit d'injecter 15 c.c. de ce liquide pour tuer 1 kilog.). — Si, en effet, *on élimine cette potasse* à l'aide de l'acide tartrique, la *toxicité diminue* de moitié, et, de plus, les *convulsions*, qui sont un des caractères de l'intoxication potassique, *s'atténuent* notablement; en second lieu, si *on remplace les choux*, riches en potasse, par le *lait* qui en contient relativement peu, on aboutit au même résultat, tout en démontrant par surcroît l'*origine alimentaire de ce poison* (1).

1. Toxicité des urines normales du lapin. *Soc. Biol.*, 18 décembre 1886.

Toxicité urinaire de divers animaux. — Influence du jeûne et du régime lacté. — J'ai pu montrer que l'urine de plusieurs animaux (*cobaye, chien, lapin*, etc.) *est toxique* et que, par suite, à l'aide de ces urines, il est possible d'aborder l'étude de ces auto-intoxications. — Grâce au *jeûne* ou au lait, *cette toxicité fléchit*; cette variation fournit un argument définitif en faveur du *rôle de l'alimentation* comme *origine* de certains *poisons* de l'urine [1], renseignement qui a sa valeur quand il s'agit de choisir les aliments des sujets auto-intoxiqués.

Réalité de la toxicité urinaire et de l'auto-intoxication. — On a, dans ces derniers temps, soutenu que les accidents *dits toxiques*, consécutifs aux injections d'urine dans les veines, n'étaient que des désordres de *nature mécanique*, tenant en particulier au *défaut d'isotonie* des liquides introduits.

Comme les corrections proposées entraînent diverses causes d'erreur, j'ai injecté, par *voie sous-cutanée*. les urines de nourrissons malades ou fils de malades : grâce à cette voie, on échappe à toute objection de l'ordre de celles qu'on a formulées. Or, en répétant souvent ces injections, on obtient à la longue des *lésions* que les urines des sujets sains ne déterminent que par exception : on est donc autorisé à conclure que, dans ces conditions, la *toxicité urinaire est réelle*.

Les poisons inclus dans ce liquide ne proviennent pas de l'extérieur, puisque ces nourrissons ne prennent que du lait, lait qu'absorbent aussi les enfants normaux dont les urines sont privées de ces corps nuisibles. D'autre part, s'ils dérivaient de la mère, ils diminueraient à partir de la naissance qui a rompu les liens directs, tandis qu'ils vont plutôt en croissant; *leur origine cellulaire* est par suite manifeste : la réalité de l'auto-intoxication est donc absolument certaine. — Ces notions, tout en portant, suivant les cas, à activer l'élimination rénale, nous incitent à surveiller l'énergie des échanges, dont la lenteur facilite l'accroissement des poisons dont il s'agit [2].

Le pouvoir toxique de l'urine des nouveau-nés. — Variations; origines. — A volumes égaux, l'*urine des nouveau-nés est moins toxique* que celle de l'adulte : je crois avoir décelé les raisons de cette particularité.

En premier lieu, chez les nourrissons, le *régime lacté* laisse dans l'intestin peu

1. *Soc. Biol.*, 12 mars 1887.
2. *Soc. Biol.* et *Acad. Sc.*, 16 et 18 juin 1900. — *Journ. de Phys. et de Pathol. génér.*, juillet 1900.

de détritus, par suite *peu d'aliments pour les microbes*, disette qui amène une diminution relative de ces ferments figurés et, comme conséquence, un *abaissement* dans le *degré des putridités des voies digestives*; de plus, le lait introduit relativement *peu de potasse* et de la sorte réduit des *poisons ordinairement apportés par les aliments*. En second lieu, à cet âge, l'organisme s'édifie; la *désassimilation est réduite*; les *déchets de la nutrition* sont moins abondants qu'à un âge plus avancé. En troisième lieu, les *pigments* urinaires, incriminés par Thudicum, sont rares.

On voit donc que les *sources intestinale, alimentaire, nutritive, pigmentaire, des poisons de l'urine fournissent, à cet âge, relativement peu de produits* [1]. — Ces proportions varient, du reste, sous diverses influences, principalement au cours des maladies.

Toxicité de la sueur normale et pathologique. — *Cette sécrétion*, contrairement à certaines opinions ou plutôt à certaines traditions, nous a paru *peu active* : 60 à 90 c.c. tuent difficilement 1 kilogr. de matière vivante. Pourtant, *au cours de quelques affections, cette toxicité semble augmenter* légèrement, donnée utilisable en thérapeutique [2].

Pathogénie de l'éclampsie (sa nature auto-toxique). — L'expérimentation m'a permis de dévoiler le *rôle de l'auto-intoxication dans la genèse de l'éclampsie* : j'ai vu que le *sérum des éclamptiques contient des poisons propres à faire naître* (convulsions, hémorragies hépatiques, etc.) des *désordres caractéristiques*.

On est, dès lors, naturellement amené à se demander comment ces poisons peuvent s'accumuler dans les tissus; par suite, on est conduit à rechercher les causes de cette accumulation dans les modifications imposées à l'économie par la grossesse. — Nous avons vu que la *constipation*, en favorisant les fermentations putrides, augmente la quantité des composés toxiques de provenance digestive; nous avons vu aussi que la *lenteur des mutations nutritives* de la femme enceinte [3] (voir page 37), que la *paresse de ses oxydations*, que les échanges défectueux d'un fœtus malade élèvent la proportion des éléments nuisibles dérivés de la désassimilation ; d'autre part, nous avons remarqué que les organes *anti-toxiques*

1. *Congrès méd.*, Bordeaux, 1895. *Soc. Biol.*, 19 juin 1897.
2. *Soc. Biol.*, 25 juin 1898.
3. Physiologie pathologique de la grossesse. *Acad. Sc.*, 8 mai 1899.

(foie un peu graisseux, corps thyroïde ou capsules surrénales congestionnés), que les appareils *éliminateurs* (fréquence de l'albuminurie, des pigmentations cutanées, de l'atonie intestinale, etc.,) *laissent à désirer*. En définitive, les poisons internes s'accumulent tant en raison d'un *excès dans la production* que par suite d'une *insuffisance dans l'atténuation ou l'élimination*. — Cette conception permet de comprendre les heureux effets soit de la *saignée* qui extrait une part de ces composés nuisibles, soit de l'*oxygène* qui en les oxydant les rend moins offensifs, soit du *lait* ou des *solutions* de sels de soude, qui, tout en nourrissant sans introduire d'éléments nettement offensifs, activent la diurèse [1].

Sécrétions cellulaires. — Cellules bactériennes et cellules de l'organisme : Auto-intoxications. — En comparant les produits de ces deux ordres de cellules, j'ai démontré que, parmi ces produits, il en est qui, *fabriqués par la cellule bactérienne, sont toxiques pour elle* et d'autres qui, *sécrétés par la cellule de l'organisme, sont également toxiques pour cette cellule organique* [2].

Ce rapprochement n'est, d'ailleurs, pas le seul qu'on puisse établir entre ces deux groupes de cellules. J'ai poursuivi le parallèle au point de vue des *formes*, des *modes de nutrition*, de *reproduction*, de *sécrétion*, de *réaction* [3], etc.

Intoxications.

La cataracte produite par la naphtaline. — En cherchant à réaliser l'*antisepsie des voies digestives*, à l'aide de poudres *microbicides insolubles*, par suite incapables de s'échapper hors des voies digestives, j'ai vu la *cataracte* se développer chez le lapin. — Ce résultat, confirmé de toutes parts, a permis d'entreprendre, sur la *pathologie de l'œil*, une série de *recherches*, d'autant plus que la *choroïde* et l'*iris* sont altérés [4].

Intoxication par le bichlorure de mercure ; lésions intestinales. — De très faibles doses (1 pour 5000) de *sublimé*, injectées dans le sang, m'ont

1. Pathogénie de l'éclampsie. *Journ. de Phys. et de Pathol. génér.*, janvier 1901, et thèse de Lassudrie faite dans mon laboratoire, 1901.
2. *Arc. Phys.*, janvier 1892.
3. *Rev. génér. Sc.*, 15 janvier 1893.
4. *Soc. Biol.*, 18 décembre 1886, avec M. Bouchard.

permis de montrer que ce produit *s'élimine par l'intestin*, en *lésant les parois*. — Ces expériences mettent en lumière le *rôle éliminateur de cet intestin*; de plus, elles révèlent la *signification des entérites*, du moins de quelques-unes, survenant chez des personnes prenant du mercure. Or, il y a peu d'années, ces entérites ont malheureusement été attribuées, surtout chez des puerpérales, aux processus septicémiques : de là de graves erreurs [1].

Produits toxiques et température. — Nul n'ignore que les *oscillations thermiques* exercent sur l'*activité des cellules vivantes* une influence marquée. — Désireux d'établir, entre les *règnes vivant et minéral*, des *liens* de plus en plus nombreux, tout au moins des *comparaisons*, je me suis appliqué à préciser l'action *favorable, défavorable ou nulle*, subie par un poison déterminé, *quand on le soumet à diverses températures* [2].

C'est encore en vue de multiplier ces *rapprochements* entre le *monde animé* et le *monde inerte* que j'ai poursuivi ou fait poursuivre, par mon élève *Modinos*, des recherches sur les **Associations toxiques** [3]. L'expérimentation montre, en effet, que, suivant les corps, *ces associations exaltent, restreignent ou maintiennent la toxicité de chacun des éléments* : c'est, d'ailleurs, ce qu'on observe pour les bactéries. — Il n'est pas difficile, en dehors de l'intérêt théorique, de saisir la portée pratique de ces expériences.

Influence des lésions des tissus sur leur aptitude à fixer les substances dissoutes. — *La lésion appelle le microbe*; il suffit, par exemple, de détériorer une valvule cardiaque pour voir les germes se déposer en abondance à ce niveau et j'ai, d'ailleurs, enregistré ces mêmes effets au cours de mes recherches sur la *révulsion*. — Il m'a paru intéressant de savoir si *cette lésion appelle aussi le poison*.

Dans ce but, des lapins ont, pendant une ou deux semaines, été contraints d'*ingérer du plomb*; l'un d'eux portait une *arthrite* droite; un second était atteint de *tuberculose pulmonaire*; un troisième de *péritonite*. — A l'autopsie, le plomb était *plus abondant* dans le *genou droit* que dans le gauche; la coloration en

1. *Soc. Biol.*, 10 juillet 1886.
2. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1893.
3. *Soc. Biol.*, 23 décembre 1893.

noir, par l'action de l'hydrogène sulfuré, était aussi beaucoup *plus accentuée au niveau des lésions* pulmonaires ou péritonéales.

Il me semble que ces résultats, si singuliers au premier abord, s'expliquent assez simplement. Il suffit de rappeler que, dans les territoires congestionnés ou enflammés, le sang circule en plus grande quantité; à ce niveau les capillaires sont, en partie, dépourvus de fibres contractiles. Or, une *circulation plus riche, plus lente*, sans parler du transport possible *par les leucocytes* attirés dans ces zones, doit *déposer plus de poison*.

Quoi qu'il en soit, *on comprend, dans ces conditions, pourquoi la malléine, la tuberculine se rendent de préférence dans les points où siègent des granulations morveuses ou bacillaires*, pourquoi également, du moins en partie, *l'urate de soude tend à se fixer dans des tissus traumatisés : le rôle du traumatisme, des lésions préexistantes*, s'éclaire d'un jour tout nouveau. — La thérapeutique elle-même bénéficie, comme je l'ai dit ailleurs, de ces recherches qui font espérer qu'*un médicament ira reconnaître le mal anatomiquement constitué*[1].

1. *Acad. Sc.*, 20 août 1894.

CHAPITRE VIII

(Première partie)

RECHERCHES DE THÉRAPEUTIQUE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

Sérothérapie. — Les recherches que j'ai poursuivies dans le but d'éclairer le mécanisme de l'immunité ont pu contribuer à conduire à l'emploi du sérum des animaux vaccinés pour combattre l'infection [1]. On se basait, comme on le fait encore aujourd'hui, sur les propriétés nuisibles aux microbes que possède ce sérum; Behring devait édifier la conception anti-toxique qui, au point de vue pratique, ne s'applique sans conteste qu'à deux maladies, dont l'une, le tétanos, échappe même le plus souvent à l'influence de cette sérothérapie mise en jeu après la contamination.

Sérum anti-streptococcique. — J'ai tenté d'obtenir, non sans quelque succès, un liquide actif contre le *streptocoque* [2].

Sérum anti-tuberculeux. — J'ai fait de semblables efforts pour améliorer les *tuberculoses locales* [3] : ces procédés ont assurément fourni dans plus d'un cas d'utiles résultats pour des lésions locales. — Toutefois, d'autres auteurs, Marmorek en particulier, se sont, d'une manière très personnelle et presque exclusive, attachés à ces études, plus spécialement pour le sérum anti-streptococcique : dès lors, mon attention s'est portée sur d'autres questions.

Actions des solutions minéralisées sur l'organisme. — Ces essais m'ont amené à analyser les *actions des solutions minéralisées sur l'organisme* [4], à reconnaître leurs effets favorables dus soit à l'*accroissement de la diurèse* et de

1. *Soc. Biol.*, 7 juin 1890.
2. Essai d'application de la sérum-thérapie au traitement de la fièvre puerpérale. — Traitement de quelques affections streptococciques par la sérum-thérapie. *Soc. Biol.*, 23 fév. et 30 mars 1895.
3. Traitement des tuberculoses cutanées par le sérum de chiens tuberculeux. *Soc. Biol.*, 27 juillet 1895.
4. *Soc. Biol.*, 18 juillet 1896 et 29 juillet 1900; Trav. labor. Méd. exp. (H. Études), 1900.

l'*activité nutritive ou réactionnelle*, soit à la *fixation de certains poisons*, etc. — Entre ces solutions, dites à tort (puisqu'elles manquent d'albumine) sérums artificiels, et les sérums d'*immunisés* ou de sujets *normaux*, j'ai établi, d'une part, des *analogies* dépendant des matières minérales qui se retrouvent dans tous ces liquides, d'autre part, des *différences* relevant des corps protecteurs, bactéricides ou anti-toxiques, qui n'existent en abondance que dans les humeurs des réfractaires. (Voir th. Meyer, 1896). — Sous l'influence de doses répétées de ces sels minéraux, à des degrés divers, j'ai vu se développer des *réactions des cellules*, dans l'espèce surtout des réactions de la moelle des os; aussi ces résultats nous éclairent-ils, par surcroît, sur les *moyens à employer pour influencer la nutrition* dans un sens favorable et nous indiquent-ils clairement qu'il convient de stimuler l'activité des tissus.

Influence des matières minérales sur la tuberculose. — On trouve, dans la thèse de Morard [1] faite sous ma direction, des essais de traitement dirigés contre cette affection. Les *résultats obtenus*, à coup sûr *encourageants*, dévoilent cependant les exagérations de l'optimisme de certains médecins vantant outre mesure ces matières minérales. — Il est vrai que nous avons expérimenté sur le *cobaye*, terrain de prédilection du bacille de Koch, infiniment plus difficile à guérir que la plupart des autres animaux de laboratoire (chien, chèvre, lapin) doués d'une résistance naturelle plus marquée.

Opothérapie. — Corps thyroïde et Nutrition. — L'amaigrissement rapide que détermine expérimentalement l'*extrait thyroïdien* [2] m'a paru expliquer les heureux effets de ce produit employé pour *combattre l'obésité*.

Influence de l'extrait capsulaire dans la maladie d'Addison. — J'ai également utilisé l'*extrait capsulaire surrénal* pour améliorer la *maladie d'Addison*, qui, comme on le sait, dépend en partie des lésions des capsules surrénales. — J'ai pu, dans ce cas, rendre manifeste le principal symptôme du mal, la *diminution des forces*, en reproduisant des *tracés ergographiques* (voir fig. 14 et 15, page 57); d'autre part, ces recherches ont mis en lumière les *attributs diurétiques* de ces éléments capsulaires [3].

1. Action des matières minérales sur la tuberculose. Paris, 1898.
2. Influence des extraits thyroïdiens sur la nutrition. *Soc. Biol.*, 29 décembre 1894.
3. *Soc. Biol.*, 2 juillet 1892, *Arch. Phys.*, 1892.

Fig. 14. — Le tracé du bas est celui d'un homme sain; le tracé du milieu est celui d'un tuberculeux; le tracé supérieur est celui d'un second tuberculeux dans le même état que le précédent, même moins avancé, mais addisonien. — L'amplitude des oscillations est en rapport direct avec la force déployée (lire de droite à gauche).

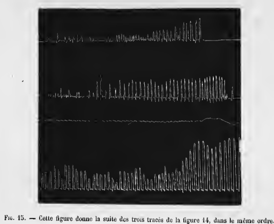


Fig. 15. — Cette figure donne la suite des trois tracés de la figure 14, dans le même ordre.

Courants à haute fréquence. — Leurs actions sur l'organisme. — Avec M. d'Arsonval, j'ai noté, chez des *diabétiques* soumis à ces courants, l'abaissement du *glycose*, sans doute parce que ces courants stimulent l'activité des échanges; j'ai, en même temps, relevé certaines *contre-indications* chez des *cardiaques* [1].

Chez d'autres diabétiques de mon service, j'ai fait étudier par M. Guillemonat l'influence heureuse du *régime lacté*, à la condition de donner le lait, aliment cependant sucré, suivant une techique déterminée [2].

La Révulsion. — L'expérience m'a montré qu'il est possible, à l'aide de la *révulsion*, de *localiser les microbes*, de les *attirer* pour ainsi dire *dans la zone révulsée* [3].

Antiseptiques. — C'est ici le lieu de rappeler que, d'après mes expériences, les *antiseptiques* impriment aux bactéries une série de *modifications* proportionnelles aux doses : diminution des sécrétions, ralentissement de la pullulation, abaissement de la virulence, destruction absolue. Ces doses doivent être mesurées en raison de la sensibilité de nos propres cellules; toutefois, parce qu'on n'a pas tué les agents pathogènes, il ne faut pas croire que l'*action de ces antiseptiques* soit nulle et que réduire les produits morbifiques, le nombre, l'activité de ces agents, autrement dit les *atténuer*, est faire *chose inutile !* (Voir *Traité Pathol. génér.*, de Bouchard, t. II, p. 561.)

Actions thérapeutiques des toxines. — La mise en jeu des propriétés vaso-constrictives des toxines pyocyaniques est assurément la cause qu'il convient d'invoquer pour expliquer une série d'effets utiles, tels que les *arrêts d'hémorragies* [4], les *relèvements de pression* [5], les *retards* apportés dans le *développement de l'inflammation* [6]. Malheureusement, des progrès chimiques sont

1. *Soc. Biol.*, 4 juillet 1896 et *Leç. Pathog. appliq.*, IIe et IIIe leç.
2. *Soc. Biol.*, 6 juin 1896.
3. *Traité de Path. génér.* de Bouchard, t. II, p. 566.
4. *Acad. des Sc.*, 26 décembre 1892 et 26 octobre 1891, *in* Note : Élévations thermiques sous l'influence de l'injection des produits solubles microbiens. — Les substances solubles du bacille pyocyanique produisant la fièvre.
5. *Acad. des Sc.*, décembre 1893.
6. *Soc Biol.*, 5 juillet 1890.

nécessaires pour dissocier ces toxines, et séparer les éléments utiles des corps nuisibles; les malades qui reçoivent ces composés offrent une *violente réaction, comparable* à celle que provoque, chez les bacillaires, l'*injection de la tuberculine*, fait qui prouve, contrairement à l'opinion de Koch, le *défaut de spécificité* de la réaction dite de la tuberculine. En attendant cette dissociation des principes constitutifs des toxines, leur emploi thérapeutique doit prudemment se limiter au laboratoire.

Ainsi les *toxines influencent* directement *nos cellules* et réalisent des *indications thérapeutiques;* elles permettent encore de remplir des indications de même ordre, *en modifiant*, comme nous l'avons établi, *les cellules bactériennes qu'elles désagrègent.* — Rappelons encore qu'*en stimulant nos tissus*, ces *toxines*, par voie indirecte, concourent également à produire des *substances utiles*, bactéricides ou anti-toxiques; de la sorte, puisqu'à d'autres égards ces toxines sont morbifiques, le *bien compense en partie le mal.*

Effets utiles des agents atmosphériques. — Ajoutons enfin que les résultats de nos recherches relatives aux actions modificatrices exercées par les *agents cosmiques* soit sur les *microbes* le plus ordinairement atténués par ces agents, soit sur nos *tissus* souvent stimulés, deviennent une *source d'indications thérapeutiques.* (Voir *Phys. Biol.*, t. I, p. 1099 et *Arch. Phys.*, 1894.)

CHAPITRE IX

(Première partie)

EXPÉRIENCES DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Il est assez difficile *de dresser une indiscutable limite entre ces deux physiologies normale et pathologique*, d'autant que la notion des bactéries évoque, en général, l'idée d'un processus pathologique ; or, chaque jour, en dehors des maladies, les bactéries, qui fonctionnent à la surface de nos revêtements cutanés ou muqueux, donnent naissance à des produits capables d'impressionner les divers appareils.

L'eau de l'intestin. — En établissant une série de segments intestinaux, compris chacun entre deux ligatures, j'ai remarqué, au bout de vingt-quatre heures, que les segments situés dans la première portion sont distendus par du *liquide issu de la muqueuse*, liquide qui s'ajoute à celui que fournissent les canaux hépatique ou pancréatique ; par contre, les divisions qui appartiennent à la *fin de l'iléon* ne contiennent que des proportions relativement minimes. — En somme cette *eau, abondante* dans les zones où s'opèrent une *foule d'actes chimiques*, de *dilutions, d'hydratations*, etc., est indispensable à la réalisation de ces opérations; inversement son *absence* dans le territoire de l'*absorption* favorise cette absorption que la dilution des éléments rendrait plus lente [1].

Action des sucs digestifs sur les toxines. — J'ai montré qu'on *peut ingérer de grandes quantités de toxines, alors que la moindre dose introduite sous la peau ou dans le sang tue promptement* [2]. — Après avoir prouvé que les *difficultés de l'absorption* constituent une protection, mais une *protection insuffisante*, je me

1. *Soc. Biol.*, 4 mars 1899.

2. Portes d'entrée et d'origine; défense de l'organisme; diarrhée d'origine centrale. *Soc. Biol.*, 13 juillet 1895.

suis appliqué à rechercher les *causes de cette innocuité*. — Avec Lefèvre, puis avec Levaditi, j'ai reconnu que les *sucs digestifs atténuent ces poisons*[1]. — Nencki, Sieber, Schoumow-Simanovsky ont confirmé et étendu ces résultats.

Plus récemment, j'ai fait agir avec succès, sur des toxines, du *suc gastrique naturel de carnivore et d'herbivore* (chien, chèvre) ; puis j'ai mis en lumière *la part* qui revient à l'acide chlorhydrique, à l'aide de solutions obligeamment préparées et titrées dans le laboratoire de M. Berthelot.

Fonctions actives de la muqueuse intestinale dans la défense de l'organisme. — En dehors de l'action *protectrice* des *sucs glandulaires* (voir ci-dessus), j'ai étudié, à ce point de vue de la défense, l'influence des *bactéries* elles-mêmes (voir p. 35), aussi bien que celle de la *muqueuse de l'intestin*, véritable glande étalée [2]. — Ces divers modes de protection s'exercent également contre les *diastases* elles-mêmes, en particulier contre la *pancréatine*, substances très nuisibles quand on les dépose directement dans le sang ou sous la peau [3]. — Tout en nous éclairant théoriquement, ces expériences révèlent les inconvénients des tares intestinales et la nécessité de maintenir l'intégrité du tube digestif, *Voie suivie par la plupart des agents morbifiques*.

Action anti-toxique du tissu des capsules surrénales. — L'*extrait de ces capsules*, comparé à celui des autres tissus, m'a paru *aussi actif que celui du*

1. Action de la pepsine sur la toxine diphtérique. *Soc. Biol.*, 31 et 30 juillet 1897 et 1898. — Action du pancréas sur la toxine diphtérique. *Arch. Phys.*, juillet 1896.

2. *Soc. Biol.*, 21 décembre 1895. — *Rev. génér. des Sc.*, 30 avril 1895.

3. Défense de l'organisme contre les propriétés morbifiques des sécrétions glandulaires. *Soc. Biol.*, 27 janvier 1900. — J'ai longuement développé toutes ces questions des *défenses naturelles de l'organisme* dans mes leçons du Collège de France (Chaire de Médecine). L'expérimentation et l'observation m'ont permis de préciser ces défenses *anatomiques*, *chimiques* ou *nerveuses*, dirigées contre les divers agents morbifiques, *physiques*, *mécaniques*, *toxiques*, *infectieux*. — Après avoir montré l'intervention en général des plus utiles des *agents cosmiques*, capables d'atténuer la virulence des germes ou l'activité des poisons et par contre d'accroître la résistance de nos cellules, j'ai fait voir comment ces défenses sont groupées au niveau des *portes d'entrée habituelles des agents morbifiques*, portes d'entrée *digestive*, *respiratoire*, *génitale*, *cutanée*. — J'ai poursuivi ces études en établissant expérimentalement que si les germes des maladies franchissent ces *deux premières lignes de protection* (agents extérieurs; portes d'entrée), ils se heurtent à *une troisième ligne* (milieux clos). J'ai alors exposé le rôle des *différents appareils*, des glandes *externes* ou *internes*, des organes *anti-toxiques* ou *éliminateurs*, des *humeurs bactéricides*, des *réactions nerveuses*, etc.

foie agissant sur la nicotine [1]. — Ces faits permettent de ranger les capsules surrénales dans la catégorie des organes chargés de la défense de l'économie.

Influence du titre isotonique ou anisotonique des solutions minérales sur l'activité des toxines dissoutes dans ces solutions. — En prouvant que le *défaut d'isotonie aggrave* les effets des toxines [2], j'ai mis en lumière une donnée théorique susceptible d'applications pratiques faciles à saisir, puisque dans quelque mesure nous pouvons modifier ce défaut d'isotonie.

Élévations thermiques d'origine cellulaire. — *La cellule microbienne* n'est pas seule à produire, comme je l'ai vu, des principes propres à *faire monter le thermomètre*; l'expérience m'a permis de montrer que *nos cellules agissent de même*. Ce résultat est de nature à élucider la genèse des fièvres aseptiques [3].

Action de la bile et de l'urine sur la thermogénèse. — Grâce à la *calorimétrie* j'ai mis en évidence l'*influence dépressive* de ces liquides; en dehors de l'intérêt théorique de cette donnée, cette influence nous explique *la fréquence de l'hypothermie des malades intoxiqués par ces sécrétions* [4]. (Voir fig. 16 et 17.)

Action du mucus sur l'organisme. — Récemment j'ai découvert que le *mucus* (mucine isolée ou associée à une nucléo-albumine), dilué, filtré et injecté dans le sang, *tue 1 kilogramme de matière vivante* à la dose de 12 à 45 centigrammes. — J'ai reconnu que le principe nuisible dérive soit des *cellules de l'économie*, soit des *bactéries*; il provoque la *coagulation*, peut devenir une source jusque-là méconnue de *thromboses* ou d'*embolies*, d'autant que normalement très répandu dans l'économie ce *mucus* fabriqué par deux sortes de cellules, organiques et microbiennes, *augmente* encore au cours d'une foule de maladies [5].

1. *Soc. Biol.*, 19 mai 1894.
2. *Soc. Biol.*, 1er juillet 1899.
3. *Congrès Phys.*, Bâle et *Arch. Phys.*, 1889.
4. *Soc. Biol.*, 23 juin et 24 juillet 1897; *Arch. Phys.*, 1894.
5. Action du mucus sur l'organisme. — Propriétés coagulantes du mucus. Origines et conséquences. *Acad. Sc.*, 21 janvier et 4 mars 1901. — Production d'une substance mucinoïde par les bactéries. *Soc. Biol.*, 19 février 1898.

Conductibilité des tissus à la chaleur. — D'après nos expériences, quand on compare entre eux au point de vue de la conductibilité à la chaleur les divers tissus, la *graisse* offre une des plus faibles conductibilités; il en résulte une plus grande lenteur dans la perte du calorique, lenteur qui nous explique en partie *la paresse des échanges* constatée chez les obèses. Par contre l'absence de ce revêtement active le rayonnement et comme conséquence *accélère les mutations* chez les sujets amaigris. Renseigné sur l'origine de ces résultats, l'un et l'autre nuisibles[1], le pathologiste les combattra plus logiquement.

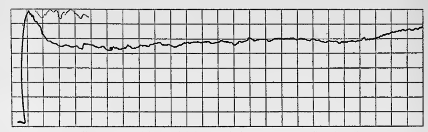


Fig. 16. — La ligne pointillée inachevée indique la courbe du rayonnement normal d'un animal qui, après avoir reçu 6 centimètres cubes de bile, fournit la courbe placée en dessus.



Fig. 17. — La ligne pointillée indique la courbe du rayonnement normal. — Au-dessus se trouve la courbe du rayonnement du même animal, après une injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes de bile.

Le fer de la rate. — Ce *fer diminue*, comme nous l'avons déjà indiqué, à la fin de la gestation. Cette diminution explique peut-être les *anémies* de la

1. *Soc. Biol.*, 25 juin 1898 et *Arch. Phys*

période gravide [1]; de plus, elle nous révèle l'origine du fer du fœtus qui à cet égard ne va pas trouver dans le lait des éléments suffisants.

Le glycogène hépatique dans la grossesse. — A l'inverse du fer, nous avons vu le *glycogène s'accumuler* et préparer les réserves nécessaires tant à la formation du lait qu'aux opérations des deux organismes maternel et fœtal [2].

Influence des extraits d'ovaire sur les modifications de la nutrition engendrées par la grossesse. — Ces extraits *relèvent l'activité des échanges* abaissée durant la gestation et ramènent $\frac{Az.u}{Az.\ t}$ vers 1). — Ce résultat établit le rôle de glandes internes de ces organes et permet, en partie, de comprendre la paresse des mutations nutritives de la gestante [3] (v. p. 57).

Hypoglycémie expérimentale d'origine infectieuse. — Des dosages suivis nous ont appris que *la diminution du sucre, chez les infectés, atteint environ* 25 à 30 %. — Le rôle considérable du glycose dans l'économie donne à ce renseignement une réelle utilité [4]; en outre, ces dosages nous indiquent comment, chez les infectés, on doit user des principes sucrés, du reste recommandables à tant d'égards.

Diminution de l'oxygène du sang artériel dans la maladie pyocyanique. — *L'analyse nous a dévoilé un abaissement dans la teneur en oxygène.* — Cette diminution explique en partie et les bienfaits de l'emploi de ce gaz et la *dyspnée* si souvent observée; de plus, elle montre la part de vérité renfermée dans l'*ancienne théorie* qui faisait reposer *le mécanisme des maladies micro biennes* sur la *consommation de l'oxygène du sang* [5].

Influence des modifications expérimentales de l'organisme sur la consommation du glycose. — Si on soumet l'organisme à des injections répétées d'une *solution minérale*, on *active* la plupart des échanges, en par-

1. Démonstration des variations du fer dans la grossesse. *Journ. Phys.* et *Pathol. génér.*, juillet 1899.
2. Le glycogène hépatique pendant la grossesse. *Acad. Sc.*, 5 mars; *Soc. Biol.*, 3 et 17 mars 1900.
3. *Soc. Biol.*, 16 juin et *Acad. Sc.*, 25 juin 1900.
4. *Soc. Biol.*, 1 et 22 juillet et *Arch. Phys.*, octobre 1893. — Voir page 18.
5. *Soc. Biol.*, 25 juillet 1891. — Voir page 18.

ticulier la *consommation du glycose*; nous avons abouti à un *résultat opposé*, en introduisant des *acides organiques* (¹). Ce sont là des *états diathésiques ébauchés*, car le diabétique est un dyscrasique acide : l'expérimentation nous a donc permis de pénétrer le mécanisme encore si obscur des troubles de la nutrition.

Influence des dialyses ou filtrations intra-organiques sur les principes toxiques. — Une foule de composés, tels que les toxines, en franchissant certaines parois, se modifient. — Me basant sur cette donnée, j'ai commencé une série d'études ayant pour but l'analyse de l'*action de diverses membranes animales* (péricarde, parois vésicale, intestinale, enveloppe périrénale, différentes séreuses, etc.) *sur l'activité des sécrétions microbiennes*. — Les effets varient suivant ces sécrétions ou ces membranes, suivant la durée du contact, le degré de pression, de dilution, de température, etc. : en général, on constate une *atténuation plus ou moins prononcée*. — Dans l'économie, *autour de chaque cellule* existe en quelque sorte une de ces membranes; il s'agit donc là d'une *opération physiologique se répétant dans un nombre incalculable de circonstances*, par suite très importante à connaître (²).

Mode d'action des toxines sur l'appareil nerveux (³). — Voir page 19. — Paralysie des centres vaso-dilatateurs; modifications du réflexe de Snellen-Schiff, du pouvoir excito-moteur de la moelle, etc.

Action lymphagogue des toxines. — En injectant des sécrétions microbiennes, j'ai vu la *lymphe débitée par le canal thoracique passer*, pour un temps donné, *de 3, de 6 centimètres cubes, à 8, à 16*, tout en devenant *peu coagulable* (⁴). — La portée de ces recherches est liée aux progrès de nos connaissances relatives à l'importance croissante du rôle de la lymphe.

1. *Acad. Sc.*, 9 juillet 1900.
2. *Soc. Biol.*, 7 juillet 1900.
3. Mode d'action des produits sécrétés par les microbes sur les appareils nerveux vaso-moteurs. — Rapports entre ces phénomènes et celui de la diapédèse; *Acad. Sc.*, 28 juillet 1890, et *Arch. Phys.*, 1890. — Nouvelles recherches sur l'action des toxines sur l'appareil nerveux vaso-moteur; *Soc. Biol.*, 25 juillet et 17 octobre 1891 : *Arch. Phys.* 1891. — Note préliminaire sur quelques différences dans l'action physiologique des produits du bacille pyocyanique; Maladie pyocyanique, 1889; *Soc. Biol.*, 26 novembre 1892.
4. *Soc. Biol.*, 25 juillet 1896.

Action des toxines sur la contraction musculaire. — Des expériences, réalisées avec Mlle Pompilian, nous ont permis d'indiquer que, sous cette influence, la *contraction* parfois se *ralentit*; son *amplitude diminue* [1]. Ce sont là des notions capables d'éclairer le mécanisme des désordres musculaires, au cours des infections.

Embolies cellulaires. — Nous avons pu prouver que des *cellules du foie*, du *myocarde*, etc., sont *capables de circuler dans les vaisseaux*; ces cellules proviennent de territoires lésés. — Ainsi, ce qu'on sait de la mobilité des éléments de la moelle osseuse s'applique à des organites infiniment plus fixes : on conçoit, dès lors, le côté éminemment suggestif de ces constatations, soit au point de vue des *greffes cellulaires*, soit pour comprendre la *genèse des embolies*, le mécanisme de la *diffusion des tumeurs* [2], etc.

1. *Soc. Biol.*, 28 novembre 1896.
2 *Journ. Phys. et Pathol. génér.*, novembre 1899.

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAUX N'AYANT PAS TROUVÉ PLACE DANS LE RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE LA PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

ÉTUDES RELATIVES A LA PATHOLOGIE GÉNÉRALE INFECTIEUSE

PREMIER PARAGRAPHE. — Bactériologie. — Microbes. — Toxines.

Microbes.

Note relative à la bactériologie du lait. *Soc. Biol.*, 2 février 1895.

J'ai prouvé qu'en dépit des soins de propreté il n'est pas rare de *rencontrer, dans le lait, une série de germes*, surtout des staphylocoques. — Incapables de se montrer pathogènes dans les conditions habituelles, ces microbes *deviennent virulents* dans des circonstances variées (suppuration du sein, entérites des nourrissons, etc.), propres à exalter *leur activité ou à déprécier la résistance* de l'économie.

Concurrence vitale entre le bacille pyocyanique et la levure de bière, avec M. d'Arsonval. *Soc. Biol.*, 21 janvier et 25 mars 1893.

Des expériences multipliées nous ont permis de montrer qu'à l'aide du bacille pyocyanique on *parvient à empêcher la fermentation* de la levure; toutefois, la présence même de ce bacille est en général nécessaire; ses toxines agissent d'une manière insuffisante. On met ainsi en évidence, dans des *conditions aussi peu complexes que possible*, les conséquences de la *lutte de deux êtres vivants*.

Atténuation de la bactéridie charbonneuse par des principes microbiens. — Origine de ces principes, avec M. J. Courmont. *Soc. Biol.*, 11 mars 1893.

Nous avons réussi à montrer que cette atténuation s'obtient en partie à l'aide des *toxines* que les bactéries fabriquent *dans l'économie malade.* — Ces expériences doivent être rapprochées des recherches poursuivies *in vitro* avec M. Guignard (Voir page 13); elles permettent de concevoir, dans quelque mesure, le mécanisme des résultats heureux enregistrés, à la suite de l'inoculation du bacille du pus bleu en vue de guérir le charbon.

Diffusion des microbes dans l'organisme. *Soc. Biol.*, 17 décembre 1892.

Une série de recherches m'ont amené à suivre *la marche des germes dans l'économie*, à les voir *partir de l'intestin*, *se généraliser* plus ou moins vite *suivant le genre de mort*, suivant l'*état de la muqueuse digestive*, ou *la résistance des tissus* affaiblie par l'intoxication.

De ces faits dérivent d'intéressantes considérations relatives au développement des infections secondaires ou de la putréfaction.

Microbes dans les oreillons, avec M. Capitan. *Soc. Biol.*, 28 mai, 3 décembre 1881.

Au cours d'une *épidémie d'oreillons*, sévissant à l'École Polytechnique, nous avons aperçu, dans les *humeurs* (salive, parfois sang), un *microbe* que nous avons pu cultiver; toutefois, impuissants à reproduire la maladie, nous n'avons formulé aucune conclusion relativement au rôle de ce germe. — Dans la suite, Bordas, Laveran, etc., ont également reconnu, chez ces malades, l'existence de bactéries.

Microbes dans la gangrène gazeuse. *Soc. Anat.*, 30 mai 1884.

J'ai décrit les *variétés de forme* que revêt cet agent pathogène, *suivant les zones de l'organisme ou les viscères* au niveau desquels on examine ce parasite. — Ces variations prouvent la diversité des milieux constitués par les organes de l'économie, sortes de bouillons de culture juxtaposés.

Toxines.

Porte d'entrée et toxines. *Soc. Biol.*, 13 juillet 1895.

Les travaux de l'École de Chauveau ont mis en lumière le rôle de la porte d'entrée en matière de virulence. — Après avoir contribué à établir l'influence de cette porte d'entrée, quand il s'agit de bactéries vivantes, je me suis appliqué à dégager *l'importance de la voie de pénétration en matière de toxines*; j'ai reconnu que, *très actives dans le sang*, les sécrétions du Bacille pyocyanique sont sans effet, *si on les ingère*.

Ces énormes différences tiennent à ce que, *suivant les zones, l'organisme possède des moyens d'action variables plus ou moins propres à atténuer la virulence d'un germe ou la toxicité de ses poisons*.

La décoloration atténue la toxicité des toxines. *Ass. franç. p. l'avanc. Sc.*; Besançon, 1893.

On sait que la décoloration sur le charbon atténue la toxicité de l'urine, de la bile, etc., produits de nos propres cellules. — J'ai réussi à montrer que *cette décoloration agit aussi sur les toxines*, sécrétions de la cellule microbienne. — Grâce à ce procédé, nous avons même pu, M. d'Arsonval et moi (*Soc. Biol.*, 10 mars 1894), mettre en évidence l'existence, dans une culture donnée, de *principes antagonistes*.

Action des substances microbiennes sur les appareils nerveux vaso-dilatateurs chez les animaux vaccinés (accoutumance), avec M. Gley. *Soc. Biol.*, 25 novembre 1893.

Des expériences poursuivies avec M. Gamaléïa m'ont permis d'établir que certaines immunités, à l'inverse des états réfractaires de la diphtérie ou du tétanos, ne consistent pas dans le défaut d'action des toxines; une même dose provoque la mort des animaux sains ou des vaccinés. — Pour répondre à des objections possibles soutenant que *tel appareil ou tel groupe de cellules peuvent être insensibles*, nous avons étudié l'influence des toxines sur le système vaso-

moteur des sujets normaux ou immunisés, et nous avons reconnu que, pour modifier les vaso-moteurs, *pour paralyser les centres dilatateurs*, il faut injecter, chez les uns et les autres, *les mêmes proportions*.

Les leucocytes des vaccinés et des non vaccinés en présence des toxines. Voir **Vaccination et Accoutumance.** *Soc. Biol.*, 24 mai 1890.

De même, les *leucocytes* de ces deux groupes d'animaux, soumis à l'action de ces toxines, *n'offrent pas de différence* : au point de vue des conceptions théoriques, ces expériences ont une portée facile à saisir.

CHAPITRE II

(Deuxième partie)

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE — ANATOMIE PATHOLOGIQUE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE — HÉRÉDITÉ

Effets de l'inoculation du vibrion septique chez le chien, avec M. Roger. *Soc. Biol.*, 25 juin 1887.

Chez cet animal, le vibrion septique borne habituellement son action à une *lésion locale*; cette localisation, le plus souvent indice de résistance, suffit, comme le prouve la recherche suivante, à conférer l'*état réfractaire.*

Immunité après lésion locale. *Soc. Biol.*, 4 mai 1889.

Un microbe, dont l'influence est limitée à la production d'une sorte de *gomme ulcérée de la peau*, n'en est pas moins capable d'engendrer l'immunité. On sait, d'ailleurs, que le fait seul de cette *localisation* indique, de la part de l'économie, un degré manifeste de *résistance naturelle.*

Une septicémie expérimentale. *Th. inaug.*, Paris, 1885.

J'ai décrit, en 1884, 1885, une *septicémie* causée par un *microbe en chaînettes* (variété de streptocoque). — Cette septicémie m'a permis de contribuer à élucider une série de questions alors soumises à l'examen des chercheurs (mécanisme de la néphrite infectieuse, de l'hérédité dite directe, ou passage des germes au travers du placenta, etc.).

Inoculation de la morve au cobaye, avec M. Capitan. *Soc. Anat.*, 30 novembre 1885.

Nous avons pu fixer l'évolution de cette infection *chez le cobaye toujours facile*

à se procurer, tandis qu'il est moins aisé d'avoir à sa disposition des Solipèdes. — En dehors de son intérêt théorique, ce résultat comporte donc d'importantes conséquences pratiques.

Tuberculose expérimentale. — Hypertrophies croissantes des rates de cobayes, avec M. Capitan. *Soc. Anat.*, 6 avril 1883.

Au commencement de 1882, Koch n'avait pas encore décrit son bacille ; on cherchait un peu partout des *raisons de la nature infectieuse de la tuberculose*. Aussi m'a-t-il paru intéressant de montrer que la *rate*, organe apte à réagir facilement contre l'infection, peut subir des *hypertrophies qui vont en croissant* sous l'influence de ce qu'on appelle les « inoculations en série ». — Dans cette méthode, les tissus tuberculeux d'un troisième cobaye, par exemple, lui-même contaminé avec les produits d'un deuxième, servent à inoculer un quatrième animal, etc. Or, la virulence s'exalte, en général, à la suite de ces passages : dans ces conditions, j'ai pu présenter *une collection de rates, dont le volume était allé en augmentant parallèlement à cette exaltation de virulence*.

Virulence de la tuberculose, suivant les humeurs et les tissus des tuberculeux, avec M. Karth. *Rev. Med.*, août 1885.

De nombreuses expériences m'ont permis de classer, au point de vue de la *contagiosité*, les *tissus d'un tuberculeux*, dont les lésions sont *exclusivement localisées dans un organe déterminé*. Or, sauf exception, la contagion ne se réalise que dans le cas où on inocule le *tissu malade* ou le *produit qui en dérive* (expectoration dans le cas de bacillose pulmonaire : lait si la mamelle est atteinte, sperme, urine, s'il s'agit de lésions testiculaires ou rénales, etc.). — On saisit aisément les enseignements que comportent ces expériences en matière d'étiologie ou de contagion.

Note sur un cas de tuberculose humaine à virulence anomale, avec M. Roger, *Soc. Biol.*, 12 novembre 1892.

Après avoir causé une *forme pneumonique aiguë chez l'homme*, une variété de bacille de Koch n'a provoqué *chez le cobaye que des lésions à marche lente et localisées*. On sait pourtant que ce cobaye est un milieu éminemment favorable pour le bacille de Koch ; cette *anomalie tient sans doute à une atténuation du parasite*.

Infections pancréatiques ascendantes. — Glycosurie consécutive, avec M. Carnot. *Soc. Biol.*, 26 mai 1894 et *Congrès Méd.*, Lyon.

En injectant des cultures microbiennes dans le canal de Wirsung, on réussit, d'ailleurs assez rarement, à faire apparaître la glycosurie ; l'échec tient à ce que des parties de la glande échappent à la destruction. En tout cas, ces essais prouvent qu'une bactérie, venue de l'intestin, pourrait, en détruisant le pancréas, provoquer le diabète ; mais, *contrairement à ce qu'on m'a fait dire, le diabète n'est pas une maladie infectieuse*, attendu que *toute cause, animée ou non*, capable d'altérer ce tissu, détermine les mêmes effets : seul, le pancréas constitue l'élément indispensable.

Purpura expérimental. *Soc. Biol.*, 14 mai 1892.

Les animaux habituellement en usage dans les laboratoires, en raison des poils, se prêtent mal à la reproduction expérimentale des hémorragies de la peau. Toutefois, en expérimentant sur l'anguille et divers poissons, j'ai réussi à obtenir, à l'aide des toxines pyocyaniques, un *indéniable purpura*, résultat propre à *dévoiler le mécanisme de cette affection.*

Influence des tares rénales sur l'infection. Travaux du laboratoire de Médecine expérimentale (École des Hautes-Études), 1900, Masson, édit.

Anatomie pathologique.

Pancréatites hémorragiques, avec M. Levaditi. *Soc. Biol.*, 28 janvier 1899.

En introduisant des diastases, parfois de la pancréatine, dans un segment d'intestin lié aux deux bouts, nous avons vu se produire des *pancréatites attribuables à l'action irritative directe de ces diastases, ou à un surmenage de la glande* chargée d'atténuer ces principes. — Ces recherches prouvent que avant de se mettre en quête d'élements morbifiques plus ou moins singuliers, il convient d'examiner ce que valent à cet égard les produits les plus ordinaires.

Note sur ls développement des néo-membranes péritonéales, péri-viscérales, au cours d'une septicémie aiguë, avec M. Claude. *Soc. Biol.*, 11 juin 1898.

L'étude histologique de ces néo-membranes révèle leur origine viscérale ; elles

partent de *foyers microbiens* qui font en quelque sorte *effraction à la surface des organes* : il y a là une intéressante notion d'anatomie pathologique.

Sclérose du pancréas dans la tuberculose, *Soc. Biol.*, 30 juillet 1898.

Rapprochée des altérations du corps thyroïde, du foie, etc., la sclérose de cet organe, chez des tuberculeux, montre que le *processus sclérosant*, attribuable en partie tout au moins aux toxines, *s'étend à l'ensemble des viscères* : de là d'utiles indications pour le médecin renseigné sur la nature des lésions.

Cirrhose atrophique améliorée ; infection secondaire. — Péritonite à pneumocoques. — Substitution apparente du bacterium coli au pneumocoque, au moment de la mort, avec M. Veillon. *Soc. Biol.*, 30 décembre 1893.

L'enseignement qui se dégage de cette observation suivie de recherches expérimentales, c'est que, chez un malade donné, on peut, *à l'autopsie, déceler un microbe différent de celui qui, au cours de la maladie, s'est révélé le plus actif.* Ici le pneumocoque était en cause, lorsque des *changements de terrain* survenus à la fin ont favorisé *l'évolution du bacille du colon* venu sans doute de l'intestin, toujours altéré chez les sujets porteurs de lésions hépatiques ou péritonéales. — On voit ainsi le milieu intérieur varier avec la phase de la maladie et partant la flore bactérienne de ce milieu.

Méningite suppurée latente chez un pneumonique alcoolique. *Soc. Anat.*, 23 juin 1882.

Cette observation met en lumière la *grande tolérance des centres nerveux* à l'égard de certaines lésions; cette méningite n'avait pas, en effet, amené d'importantes réactions.

Suppuration du poumon, avec M. Ducamp. *Rev. Méd.*, janvier 1893.

Urémie. — Reins atrophiés. *Soc. Anat.*, 2 mars 1883.

L'histoire d'un malade, dont nous avons pu examiner les organes, est propre à prouver nettement à quel point nos viscères *contiennent* en quelque sorte *des tissus en excès* : cet examen a révélé que quelques parcelles de tissu suffisaient au fonctionnement vital. *Si la suppression se réalise lentement*, la tolérance de l'économie est parfois considérable.

La moelle osseuse et l'infection. *Soc. Biol.*, 12 décembre 1896.

Nombreux sont les auteurs qui ont décrit les modifications que subit, pendant les pyrexies, la moelle osseuse.

J'ai repris ces travaux avec l'idée de rechercher, *dans ces réactions*, les *changements liés à la défense de l'organisme*; en dehors de mes essais, la démonstration a été, au point de vue de l'infection, complétée par d'autres expérimentateurs. Toutefois, je devais plus tard établir que *ce tissu participe largement à ces réactions de défense*, grâce à *son rajeunissement*, à *son augmentation d'activité*, etc., *sous l'influence des matières minérales* (*Soc. Biol.*, 29 juillet 1890).

Splénomégalies et lésions hépatiques, avec M. de Nittis. *Soc. Biol.*, 27 mars 1897.

Fréquemment la rate, au cours des affections hépatiques, s'hypertrophie. — L'insuffisance de la théorie mécanique (rétention du sang « porte ») nous a conduit à rechercher *d'autres influences*, en particulier l'*action simultanée d'un même agent* (malaria, syphilis, poison, microbe, etc.), *sur ces deux viscères*.

Plus récemment, soit dans mes *Leçons sur les défenses naturelles de l'organisme* (pages 80-85), soit dans le *Compte rendu des travaux de mon laboratoire* (1900), j'ai de nouveau examiné cette question; j'ai particulièrement montré le nombre, la variété, *des synergies fonctionnelles* de ces deux glandes (hématopoïése; rôle concernant le fer, les sucs digestifs, les pigments, les poisons, les bactéries; fonctions microbicides, anti-toxiques, etc.); j'ai indiqué que du tissu splénique altéré proviennent des composés nocifs qui se rendent à la glande hépatique, etc.

Diversité des lésions médullaires suivant le terrain. Travaux du laboratoire de Médecine expérimentale (École des Hautes-Études), 1900, Masson, édit.

Physiologie pathologique.

Action antiseptique de la bile, avec M. Roger. *Soc. Biol.*, 7 août 1886.

La clinique semble indiquer par l'abondance des fermentations intestinales chez les ictériques que la bile exerce dans les voies digestives une influence antiseptique marquée. Or, *in vitro*, *cette influence est relativement peu considérable*; peut-être ce résultat tient-il à ce que la bile, dans un ballon, ne reçoit pas, comme dans l'intestin, le concours de certains éléments, de la réaction du milieu, etc. ?

Topographie calorifique chez les animaux fébricitants, avec M. d'Arsonval. *Soc. Biol.*, 14 mars 1896.

L'exploration électrique nous a permis de montrer que, chez les fébricitants, les variations thermiques des organes *se superposent ordinairement à celles qu'on enregistre* dans les conditions *physiologiques* : c'est la température du foie qui offre le chiffre le plus élevé. — Ces expériences sont de nature à montrer que, parfois tout au moins, *la maladie n'est que l'exagération de l'état normal.*

Influence des sécrétions cellulaires sur la thermogenèse. *Soc. Biol.*, 17 février et 10 mars 1894.

Nous avons précisé l'*action des produits microbiens sur la thermogenèse*, processus important dans l'histoire de la fièvre. Or, chose curieuse au point de vue thermique, il existe, dans certaines cultures, des *principes antagonistes*, constatation propre à nous expliquer comment un même agent engendre à cet égard des effets de sens opposé.

Action du venin de vipère sur le névraxe (paraplégie spasmodique), avec M. Phisalix. *Soc. Biol.*, 22 janvier 1898.

Des accidents attribuables au venin doivent être rapprochés *des altérations* que produisent *les toxines*. Grâce à ces examens, on établit *des analogies* entre ces produits de *cellules bien différentes* : on simplifie en généralisant.

Sur l'inflammation, avec M. Gamaleïa. *Soc. Biol.*, 5 juillet 1890.

Nous avons montré que l'huile de croton détermine, au niveau de l'oreille du lapin, une *inflammation* qu'il est possible, comme nous l'avons remarqué, de *combattre* en utilisant les *attributs vaso-constricteurs des toxines pyocyaniques* : de là des *indications thérapeutiques*, de là aussi des données propres à *éclairer le mécanisme de certains processus morbides.*

Les variations de poids de la rate sous l'influence de la grossesse, avec M. Guillemonat. *Soc. Biol.*, 25 mars 1899.

Chez les cobayes pleines, nous avons vu la *rate augmenter sensiblement* de

volume et de poids *vers la fin de la gestation*, tandis qu'à ce moment, d'après nos analyses, le *fer splénique diminue* : ces modifications sont de nature à faire comprendre la physiologie pathologique de la grossesse, surtout les anémies.

Transmission des toxines du fœtus à la mère. *Acad. Sc.*, 8 août 1898.

On savait que différents produits (strychnine, iodure de potassium) passent du fœtus à la mère; mais on ne pouvait *a priori* étendre ce résultat aux toxines, dont les qualités de dialyse varient. Diverses expériences m'ont cependant montré qu'*il est possible d'intoxiquer la mère en déposant des toxines au sein des tissus fœtaux.*

On conçoit sans peine la portée de ce résultat qui nous révèle comment des *maladies de l'enfant*, par exception, il est vrai, indépendantes de l'état de la génératrice (origine amniotique, paternelle, etc.), *retentissent sur cette génératrice.* — Il y a plus : *Un attribut, introduit par la cellule d'un premier père, peut ainsi passer à la mère* (immunité syphilitique, par exemple); *cette mère pourra plus tard transmettre cet attribut à un fils conçu d'un autre père* (faits rappelant la *télégonie*).

Influence des toxines snr la descendance. *Arch. Phys.*, octobre 1895.

L'hérédité en pathologie. *Rev. génér. Sc.*, janvier 1896.

Grâce à plusieurs séries d'expériences, j'ai pu, avec M. Gley, reproduire les désordres qu'on rattache en pathologie humaine aux influences héréditaires. — En intoxiquant les générateurs, j'ai observé, comme je l'ai dit (voir pages 40-41), la *stérilité*, des *avortements*, la *morti-natalité*, le *nanisme*, des *anomalies*, *des difformités congénitales*, le *rachitisme*; j'ai ramené le mécanisme de ces troubles à une *influence cellulaire* : l'hérédité est une propriété de la cellule.

Monstre double. *Soc. Biol.*, 24 juillet 1897.

Des conditions qui règlent le passage des micro-organismes au travers du placenta, avec M. Duclert. *Soc. Biol.*, 9 juin et 7 juillet 1894.

L'expérimentation nous a permis de montrer le rôle des *lésions*, de l'*intoxication*, etc. ; ces éléments favorisent ce passage, soit pour ainsi dire en perforant

le filtre placentaire, soit en facilitant la pullulation des germes. Or, ces conditions sont celles qui se réalisent, au cours des maladies : de là l'intérêt de ces recherches.

Maladie bleue. — Communication interventriculaire; absence d'artère pulmonaire; quatre artères bronchiques, avec M. Le Noir. *Soc. Biol.*, 8 novembre 1890.

Cette observation est remarquable par la *rareté du fait*, car presque toujours, dans les cas analogues, l'artère pulmonaire est plus ou moins rudimentaire; chez notre malade, *il n'existait aucun vestige de cet organe*. De plus, le développement excessif de quatre artères bronchiques montre comment *des vaisseaux simplement nourriciers peuvent suppléer des artères chargées de fonctions physiologiques*.

CHAPITRE III

(Deuxième partie)

AUTO-INTOXICATIONS ET INTOXICATIONS

Variations du pouvoir thermogène des urines en rapport avec les variations d'une même infection. *Soc. Biol.*, 22 juillet 1893.

Propriété vaso-dilatatrice des urines de tuberculeux, avec M. Le Noir, *Soc. Biol.*, 24 juin 1893.

Quand on introduit des urines humaines, par voie vasculaire, dans un organisme animal, les vaso-moteurs subissent une série d'oscillations; mais, lorsqu'on choisit des *urines de tuberculeux*, surtout à la fin des accès pyrétiques, on voit nettement prédominer la *vaso-dilatation*, résultat qui paraît établir que la *tuberculine*, principe éminemment vaso-dilatateur, sort par le rein. De nombreuses expériences semblent même prouver que, suivant *les caractères du mal*, les composés qui s'éliminent *varient* quelque peu. — Ces données, en nous montrant, avec les expériences de M. Bouchard, que certaines au moins des sécrétions microbiennes s'échappent par cet émonctoire rénal fournissent à la thérapeutique d'utiles indications (*Soc. Biol.*, 22 juillet 1893).

Toxicité du sérum sanguin. *Soc. Biol.*, 13 décembre 1890 et *Arch. Phys.*, 1892.

J'ai pu établir les *variétés de toxicité de ce sérum*; j'ai vu cette toxicité s'*abaisser ou augmenter et résider surtout dans les parties insolubles dans l'alcool.*

Intoxication générale et infection biliaire, avec M. Claude. *Soc. Biol.*, 26 juin 1897.

Grâce à une série d'expériences, l'influence de *l'auto-intoxication*, attribuable à des principes urinaires sur *l'évolution des infections biliaires*, se trouve nettement

mise en lumière. — La portée de ces faits provient en partie de leur réalisation en pathologie humaine.

Fausse Épidémie de Trichinose : Intoxication par des jambons avariés. — Botulisme. *Recueil des Actes du Comité consultatif d'Hygiène de France* et *Congrès d'Hygiène*, Paris, 1887.

L'étude du botulisme m'a amené à établir, au point de vue du mécanisme des accidents, *trois catégories* de processus. En premier lieu, on peut *ingérer un microbe virulent*; en second lieu, *on absorbe* parfois *un poison préformé*; en troisième lieu, il arrive que les viandes introduites dans le tube digestif *favorisent l'évolution des germes préexistants*. De plus, j'ai montré que ces accidents peuvent simuler la Trichinose, notion importante dans des régions où l'on consomme beaucoup de porcs.

Cataracte produite par le menthol, avec M. Roger. *Soc. Biol.*, 21 janvier 1888.

Bien que la lésion se développe moins aisément qu'avec la *naphtaline*, il est cependant certain, d'après nos recherches, que le *menthol* ingéré parvient à faire apparaître la *cataracte*, sans doute par suite de *lésions choroïdiennes* : l'expérimentation oculaire s'enrichit de la sorte d'un nouveau procédé d'investigation.

Intoxication par l'alcool, avec M. Viala. *Soc. Biol.*, 25 juillet 1896.

Le vin au point de vue de l'hygiène. *Rapport au Congrès de Viticulture*, Paris, 1900.

Sulfate de Cinchonamine, avec M. Arnaud. *Soc. Biol.*, 16 et 30 juillet 1892.

Composés phénolés et naphtolés du mercure, avec M. Desesquelle. *Soc. Biol.*, 17 mars 1894.

CHAPITRE IV

(Deuxième partie)

ÉTUDES D'HYGIÈNE ET DE CRITIQUE

§ I. — Hygiène

Étude expérimentale de la contagion. *Rev. d'Hyg.* et *Soc. Médic. publiq.*, 1886.

Différentes séries d'expériences m'ont amené à montrer qu'en dehors de l'*eau*, des *poussières du sol*, etc., un violent *courant d'air*, léchant la *surface agitée d'un liquide* ou la *paroi interne humide d'un conduit* (conduit de fosse d'aisance, par exemple), *peut parfois entraîner des germes*. — Cette opinion ou plutôt ces résultats, quelque peu contestés au début, ont reçu une ample confirmation, surtout grâce aux travaux de Flügge qui a établi que la toux, qu'une vive expiration projettent des bactéries contenues dans la cavité buccale.

Rapport adressé au Ministre du Commerce sur les essais de vaccination anti-cholérique pratiqués en Espagne, par le D[r] Ferran, avec MM. Brouardel et Albarran. *Acad. Méd.*, 1885.

Rapport sur les conditions de l'entrée des viandes en France, avec M. Brouardel, 1885.

Rapport sur une épidémie de fièvre typhoïde à Épinay-sous-Sénart. *Ann. d'hyg. et de Med. lég.*, mai 1887.

Rapport sur le choléra à l'île d'Yeu, 1886.

Rapport sur une épidémie cholérique de la Bretagne, 1886.

Organisation des postes sanitaires des frontières d'Espagne et d'Italie, 1885-1886.

Divers projets concernant l'alimentation en eau potable de différentes villes, 1887-1896.

Tous ces rapports consacrés à des *études d'hygiène*, de *prophylaxie*, de *bactério-*

logie, se trouvent dans le *Recueil des Actes du Comité consultatif d'Hygiène de France*, 1885-1897.

§ II. — Études critiques

Ces *études de Critique* sont éparses dans une série de *Revues*, d'*Archives* ou de *Journaux*, comme aussi dans plusieurs *articles de pathologie générale* écrits pour le *Traité de Médecine* (Bouchard-Brissaud), pour la *Pathologie générale* (Bouchard), etc. — Citons quelques-unes de ces études : *Rôle du foie vis-à-vis des poisons* [1]; - *Évolution des idées sur la nature des toxines* [2]; - *L'œuvre de Toussaint* [3]; - *Influence des substances toxiques dans les phénomènes de l'organisme* [4]; - *Intervention des agents physiques dans ces mêmes phénomènes* [5]; - *La concurrence vitale en bactériologie* [6]; - *Fonctions cellulaires et fonctions bactériennes* (analogies des sécrétions) [7]; - *Le Microbe et la Cellule* ou *Cellule animale et Cellule bactérienne* [8] (parallèle des deux cellules); - *Bactériologie et thérapeutique* [9]; - *Les fonctions anti-toxiques* [10]; - *Les Anti-toxines et l'Immunité* [11]; - *Les Toxines : mécanisme de leurs actions* [12]; - *La pathologie générale du rein* [13]; - *Atténuations* (article du *Dictionnaire de Physiologie* concernant les atténuations des agents chimiques, physiques, animés; atténuations et transformisme; vaccins; notion d'espèce); - *Influence des maladies du foie sur la pathologie du rein et les modifications de l'urine* [14], etc.

D'une façon générale, dans ces articles de Critique, je me suis appliqué soit à

1. *Bullet. méd.*, 17 avril 1887.
2. *Journal de Pharm. et Chim.* janvier 1894.
3. *Rev. génér. Sc.*, novembre 1890.
4. *Sem. méd.*, 19 octobre 1892.
5. *Sem. méd.*, 4 janvier 1893.
6. *Sem. méd.*, 2 mars 1892.
7. *Sem. méd.*, 11 juin 1892.
8. *Sem. méd.*, 10 février 1892, et *Rev. gén. sc.*, 15 janvier 1893.
9. *Sem. méd.*, août 1894.
10. *Sem. méd.*, 6 avril 1895.
11. *Sem. méd.*, 25 février 1893.
12. *Rev. gén. Sc.*, 13 janvier 1893.
13. *Sem. méd.*, 6 décembre 1893.
14. *Sem. méd.*, 14 février 1894.

exposer les sujets à l'ordre du jour, soit à montrer, par exemple, dans un *aperçu sur l'étiologie* (*Sem. méd.*, 27 mai 1893), comment l'expérimentation, tout aussi bien que l'observation, permettent de faire l'accord entre les données anciennes et les acquisitions nouvelles.

A cette liste, d'ailleurs, incomplète font suite mes *Leçons de pathogénie appliquée* (Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu), mes ouvrages sur les *Poisons de l'urine* (1892), *les Poisons du tube digestif* (1895), *les Poisons des tissus* (1897), mes *Leçons sur les Défenses naturelles de l'organisme* (Cours de Médecine, Chaire du Collège de France). — Il est aisé de voir, par cette simple énumération, que les processus microbiens n'ont pas seuls fait l'objet de mes efforts; j'ai consacré une bonne partie de mes recherches aux altérations des organes, aux questions d'intoxication, de physiologie et de pathologie cellulaires.

LISTE DES TRAVAUX

ANNÉE PAR ANNÉE

1881

Étiologie des oreillons, avec M. Capitan (*Soc. Biol.*, 28 mai).
Microbes dans les oreillons, avec M. Capitan (*Soc. Biol.*, 3 décembre).
Microbes dans la fièvre jaune, avec M. Capitan (*Soc. Biol.*, 31 décembre).
Néphrite dothiénentérique (*Rev. de Méd.*).

1882

Méningite suppurée latente chez un pneumonique alcoolique (*Soc. Anat.*, 23 juin).
Culture du microbe de la morve; transmission de la maladie à l'aide des liquides de culture, avec MM. Bouchard et Capitan, 27 décembre (*Rapport de M. Bouley. Acad. de Méd.*, 30 octobre 1883).
Tumeur du cervelet (*Soc. Anat.*, 10 novembre).
Un cas de suppuration; note sur le pus bleu et son organisme (*Soc. Anat.*, 22 décembre).
Étude sur la pathogénie de quelques douleurs osseuses, avec M. Guignard (*Arch. gén. de Méd.*, décembre).

1883

Urémie; hypertrophie de la prostate; hydronéphrose double; vessie rétractée (*Soc. Anat.*, 2 mars).
Tuberculose expérimentale; hypertrophies croissantes des rates de cobayes tuberculeux; rapprochement avec la morve, avec M. Capitan (*Soc. Anat.*, 6 avril).
Inoculation de la morve au cobaye (*Soc. Anat.*, 30 novembre).

1884

Microbes de la gangrène gazeuse (*Soc. Anat.*, 30 mai)
Note sur une septicémie (*Soc. Biol.*, 2 août).

1885

Tuberculose et morve; auto-inoculation et réinoculation (*Rev. de Méd.*, juin).
Rapport sur les essais de vaccination anti-cholérique entrepris en Espagne par le Dr Ferran, avec MM. Brouardel et Albarran (*Acad. de Méd.*, 5 juillet).
Virulence de la tuberculose suivant les humeurs et les tissus des tuberculeux, avec M. Karth (*Rev. de Méd.*, août).
Maladie pyocyanique : son mécanisme (*Soc. Biol.*, 21 novembre).
Où en est la doctrine microbienne? (*Progr. Médic.*, 19 décembre).
De la pyohémie dite spontanée : démonstration de l'existence du même micro-organisme dans le pus du phlegmon de l'œil et le pus des articulations, avec M. Cayla (*Soc. Cliniq.*).
Une septicémie expérimentale (*Thèse*, Paris, 1885).

1886

Deux infections primitives; deux infections secondaires, avec M. Brissaud (*Soc. Cliniq.*, mars).
Lésions intestinales dues à l'action du sublimé, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 10 juillet).
Action antiseptique de la bile, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 7 août).
Sclérose médullaire systématique combinée, avec M. Babinski (*Rev. de Méd.*, novembre).
Toxicité des urines normales du lapin, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 18 décembre).
La cataracte produite par la naphtaline, avec M. Bouchard (*Soc. Biol.*, 18 décembre).
Étude expérimentale sur la contagion (*Rev. d'hygiène. Soc. de Méd. publique*).
Réflexions à propos du choléra de l'île d'Yeu et de la Bretagne (*Rev. d'Hyg.*).
Divers rapports au Ministre du commerce et de l'industrie sur le choléra de la Bretagne et de la Vendée (*Recueil des Actes du Comité consultatif d'Hygiène de France*).

1887

Toxicité urinaire chez divers animaux; influence du jeûne et du régime lacté, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 12 mars).
Rôle du foie dans les intoxications morbides (*Bull. Méd.*, 17 avril).

Paralysie expérimentale infectieuse (*Soc. Biol.*, 23 avril).

Effets de l'inoculation du vibrion septique chez le chien, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 25 juin).

Sur des procédés capables d'augmenter la résistance de l'organisme à l'action des microbes (*Acad. Sc.*, 24 octobre).

Des modifications qu'on peut provoquer dans les fonctions d'un microbe chromogène, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 29 octobre).

Variations morphologiques des microbes, avec M. Guignard (*Acad. Sc.*, 12 décembre).

Les récents travaux sur la rage (*Arch. génér. de Méd.*).

Toxicité de l'urine normale de l'homme et des animaux (*Journ. Pharm. et Chimie*).

Rapport sur une fausse épidémie de trichinose. Intoxication par des jambons (Botulisme) (*Recueil des Actes du Comité consultatif d'Hygiène de France*).

Épidémie de fièvre typhoïde d'Épinay-sous-Sénart (*Annales d'Hygiène et de Médecine légale*).

Rapports sur l'alimentation en eau potable d'une série de villes (*Recueil des Actes du Comité consultatif d'Hygiène de France*).

1888

Cataracte produite par le menthol, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 21 janvier).

Paralysie expérimentale par les produits solubles des cultures (*Soc. Biol.*, 3 mars).

Caractères cliniques de la paralysie pyocyanique, avec M. Babinski (*Soc. Biol.*, 10 mars).

Pseudo-tuberculose bacillaire, avec M. Roger (*Acad. Sc.*, 19 mars).

Variétés des lésions rénales dans une même maladie expérimentale (*Soc. Biol.*, 2 juin).

Conséquences tardives de l'infection (*Acad. Sc.*, 4 juin).

Dégénérescence amyloïde expérimentale, avec M. Bouchard (*Soc. Biol.*, 13 octobre).

Sur l'élimination, par les urines, des matières solubles vaccinantes fabriquées par les microbes en dehors de l'organisme, avec M. Ruffer (*Acad. Sc.*, 15 octobre).

Rapport sur l'introduction des viandes en France, avec M. Brouardel (*Recueil des Actes du Comité consultatif d'Hygiène de France*).

Deuxième rapport sur la même question : entrée des viandes en France, au point de vue particulier de l'espèce ovine (*Recueil des Actes du Comité consultatif d'Hygiène de France*).

1889

Les matières solubles vaccinantes dans le sang des animaux (*Soc. Biol.*, 16 février).

Influence du système nerveux sur l'infection, avec M. Ruffer (*Soc. Biol.*, 9 mars).

Influence des modifications locales et générales du terrain sur le développement de l'infection (*Soc. Biol.*, 30 mars).

Action du bacille pyocyanique sur la bactéridie charbonneuse, avec M. Guignard (*Acad. Sc.*, 8 avril).

L'immunité après lésion locale (*Soc. Biol.*, 4 mai).

Arthropathies expérimentales (*Soc. Biol.*, 27 juillet).

Action du sérum des animaux malades ou vaccinés sur les microbes pathogènes, avec M. Roger (*Acad. Sc.*, 4 novembre).

Sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 25 novembre).

Élévations thermiques d'origine cellulaire (*Arch. Phys. et Congr. Phys.*).

Les infections mixtes (*Journ. Pharm. et Chimie*).

Maladie pyocyanique (Paris, 1889, 1 vol., Steinheil, édit.).

1890

Influence de la fatigue sur l'évolution des maladies microbiennes, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 18 janvier).

Contribution à l'étude expérimentale du surmenage : son influence sur l'infection, avec M. Roger (*Arch. Phys.*, 1er avril).

Évolution des microbes chez les animaux vaccinés (*Soc. Biol.*, 26 avril).

Vaccination et accoutumance, avec M. Gamaleïa (*Soc. Biol.*, 24 mai).

Réflexions à propos de la communication de M. Richet sur les effets de la transfusion (*Soc. Biol.*, 7 juin).

Sur l'inflammation, avec M. Gamaleïa (*Soc. Biol.*, 5 juillet).

Tumeurs et microbes (*Soc. Biol.*, 12 juillet).

Maladie pyocyanique chez l'homme (*Soc. Biol.*, 26 juillet).

Mode d'action des produits sécrétés par les microbes sur les appareils nerveux vaso-moteurs : rapport entre ces phénomènes et celui de la diapédèse, avec M. Gley (*Acad. Sc.*, 28 juillet).

Dégénérescence graisseuse expérimentale (*Soc. Biol.*, 11 octobre).

Maladie bleue; communication interventriculaire; absence d'artère pulmonaire; quatre artères bronchiques, avec M. Le Noir (*Soc. Biol.*, 8 novembre).

Lésions encéphaliques localisées, répondant aux troubles fonctionnels observés au cours de la maladie pyocyanique, avec M. Laborde (*Soc. Biol.*, 6 décembre).

La lymphe de Koch (*Bullet. méd.*).

1891

Nouvelles recherches sur l'action des produits sécrétés par le bacille pyocyanique sur le système nerveux vaso-moteur, avec M. Gley (*Arch. Phys.*, janvier).

Angio-cholite microbienne expérimentale, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 21 février).

La Nature des sécrétions microbiennes (*Rev. génér. des Sc.*, 15 mars).

Recherches chimiques sur les sécrétions microbiennes. Transformation et élimination de la matière organique azotée par le bacille pyocyanique dans un milieu de culture déterminé, avec M. Arnaud (*Acad. Sc.*, 6 avril et juin).

Bacille d'Eberth dans un épanchement pleural, avec M. Roger (*Soc. méd. des hôp.*, 17 avril).

Toxines dans l'organisme animal (*Soc. Biol.*, 4 juillet).

A propos de l'action exercée par les produits solubles du bacille pyocyanique sur le système nerveux vaso-moteur, avec M. Gley (*Soc. Biol.*, 25 juillet).

Note sur la diminution de l'oxygène du sang artériel dans la maladie pyocyanique, avec MM. E. Gley et L. Lapicque (*Soc. Biol.*, 25 juillet).

Sécrétions cellulaires. Influence des toxines sur l'évolution des microbes. (*Arch. Phys.*, octobre)

Granulie sans bacille de Koch (*Soc. Biol.*, 17 octobre).

A propos de l'action des produits microbiens sur le système nerveux vaso-moteur, avec M. Gley. (*Soc. Biol.*, 17 octobre).

Influence des toxines sur l'évolution des microbes (*Arch. Phys.*, oct.).

Les substances solubles du bacille pyocyanique produisent la fièvre (*Acad. Sc.*, 26 octobre).

Influence de l'infection sur les produits de la génération, avec M. Gley (*Soc. Biol.*, 5 décembre).

Sur la bactérie commune des infections urinaires (*Soc. Biol.*, 19 décembre).

1892

Sécrétions cellulaires. Cellules bactériennes et Cellules de l'organisme : Auto-intoxications (*Arch. Phys.*, janvier).

Le Microbe et la Cellule. — Propriétés communes (*Sem. méd.*, 10 février).

Lésion cardiaque et tuberculose (*Soc. Biol.*, 2 avril).

Hémorragies infectieuses dans la série animale (*Soc. Biol.* 7 mai).

Lésions intestinales d'origine toxique (*Soc. Biol.*, 7 mai).

Purpura expérimental (*Soc. Biol.*, 14 mai).

Modifications de la thermogenèse dans la maladie pyocyanique, avec M. Langlois (*Soc. Biol.*, 21 mai. *Arch. Phys.*, octobre).

Sécrétions microbiennes. A propos de la note de M. Guinochet (*Soc. Biol.*, 4 juin).

Fonctions cellulaires. Fonctions bactériennes. — L'organisme (*Sem. méd.*, 11 juin).

Les habitats des microbes (*Soc. Biol.*, 18 juin).

Abolition persistante de la fonction chromogène du bacille pyocyanique, avec M. Phisalix (*Soc. Biol.*, 25 juin).

Atténuation du virus dans le sang des animaux vaccinés, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 2 juillet).
Maladie d'Addison (Tracés ergographiques) Diurèse par injections d'extrait de capsules surrénales, avec M. Langlois (*Soc. Biol.*, 2 juillet).
Sulfate de cinchonamine, avec M. Arnaud (*Soc. Biol.*, 16 et 30 juillet).
Deuxième note sur les variations de la thermogenèse dans la maladie pyocyanique, avec M. Langlois (*Soc. Biol.*, 21 mai et 30 juillet).
Maladies du foie et folie (*Soc. Biol.*, 30 juillet).
Influence de quelques gaz délétères sur la marche de l'infection charbonneuse, avec M. Roger (*Acad. Sc.*, 12 septembre).
Rôle des substances toxiques dans les phénomènes de l'organisme (*Sem. méd.*, 19 oct.).
De l'hérédité, avec M. Gley (*Soc. Biol.*, 29 octobre).
Habitats microbiens; contagion (*Soc. Biol.*, 5 novembre).
Note sur un cas de tuberculose humaine à virulence anomale, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 12 novembre).
Note préliminaire sur quelques différences dans l'action physiologique des produits du bacille pyocyanique, avec M. Gley (*Soc. Biol.*, 26 novembre).
Le rôle du sérum dans le mécanisme de l'immunité, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 3 décembre).
Les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection (les anti-toxines) (*Sem. méd.*, 10 décembre).
Diffusion des microbes dans l'organisme (*Soc. Biol.*, 17 décembre).
Élévations thermiques sous l'influence des injections des produits solubles microbiens, avec M. Bouchard (*Acad. Sc.*, 26 décembre).
Poisons de l'urine. 1 vol.

1893

Rôle des agents physiques dans les phénomènes de l'organisme (*Sem. méd.*, 4 janvier).
Cellule animale et Cellule Bactérienne (*Rev. gén. Sc.*, 15 janvier).
Suppuration du poumon, avec M. Ducamp (*Rev. Méd.*, janvier).
Concurrence vitale entre le bacille pyocyanique et la levure de bière, avec M. d'Arsonval (*Soc. Biol.*, 21 janvier et 4 février).
Humeurs et sécrétions dans l'infection expérimentale (*Soc. Biol.*, 18 février).
Relations entre les fonctions chromogéne, pathogène, antifermentative du bacille pyocyanique (*Soc. Biol.*, 4 mars).
Quatre infections distinctes chez un chien diabétique, avec M. Gley (*Soc. Biol.*, 4 mars).
Atténuation de la bactéridie par des principes microbiens : origine de ces principes, avec M. Courmont (*Soc. Biol.*, 11 mars).
L'infection chez les poissons (*Soc. Biol.*, 25 mars).

Conditions de l'action du bacille pyocyanique sur la levure de bière, avec M. d'Arsonval (*Soc. Biol.*, 25 mars).

Cellule végétals et microbe pathogène (*Soc. Biol.*, 14 janvier et *Arch. Phys.*, avril).

Électricité et microbes. Action des courants indirects de haute fréquence sur le bacille pyocyanique, avec M. d'Arsonval (*Soc. Biol.*, 6 mai).

Le bacille pyocyanique chez les végétaux (*Acad. Sc.*, 8 mai).

Toxines et lésions cellulaires (*Soc. Biol.*, 13 mai).

Aperçu général sur l'étiologie (*Sem. méd.*, 27 mai).

Dilatations cardiaquss sxpérimentales, avec M. Gley (*Soc. Biol.*, 3 juin).

Influence des portes d'entrée (*Soc. Biol.*, 10 juin).

Variations du pouvoir thermogène de l'urine en rapport avec les variétés d'une même infection (*Soc. Biol.*, 24 juin).

Influsnce du protoplasma des cellules bactériennes sur la structure et le fonctionnement du foie st du rein (*Arch. Phys.*, juillet).

Hypoglycémis pyocyaniqus, avec M. Kaufmann (*Soc. Biol.*, 1er juillet).

Causss des variétés des lésions d'un même organs dans une même infection, chez une même espèce animals (*Soc. Biol.*, 8 juillet).

Formes hémorragiques de l'infection expérimentale; formes diffuses, formes localisées : reproduction des types cliniquss (*Soc. Biol.*, 15 juillet).

Électricité et microbes. Conditions expérimentales, avec M. d'Arsonval (*Soc. Biol.*, 15 juillet).

Origins toxique de l'hypoglycémie pyocyanique, (*Soc. Biol.*, 22 juillet).

Propriété vaso-dilatatrice dss urines des tuberculeux, avec M. Le Noir (*Soc. Biol.*, 22 juillet).

Lésions des capsules surrénales dans l'infection. — Le foie chez le cobaye pyocyanique, avec M. Langlois (*Soc. Biol.*, 29 juillet).

Agents atmosphériques et Microbes. — Le Génie épidémique autrefois et aujourd'hui (*Sem. méd.*, 13 septembre).

Diabète expérimsntal et diabèts de l'homme (*Soc. Biol.*, 21 octobre).

Influencss héréditaires sxpérimsntalss, avec M. Gley (*Soc. Biol.*, 4 nov.; *Acad. Sc.*, 6 nov.).

Épidémie chez les goujons (*Soc. Biol.*, 11 novembre).

Action dss substances microbiennes sur les appareils nsrveux vaso-dilatateurs des animaux vaccinés, avec M. Gley (*Soc. Biol.*, 25 novembre).

La pathologie générale du rein (*Sem. méd.*, 6 décembre).

Remarques à propos de la note de M. Arloing sur la pneumo-bacilline (*Soc. Biol.*, 16 décembre).

Les Toxinss relèvsnt la pression, avec M. Teissier (*Acad. Sc.*, décembre).

Les propriétés du bacills pyocyanogène en fonction des qualités nutritives du milieu (*Soc. Biol.*, 23 décembre).

Lésions du tube digestif d'origine bactérienne (*Soc. Biol.*, 30 décembre).

Cirrhose atrophique améliorée; infection secondaire. Péritonite à pneumocoques sans pneumonie. Substitution apparente du bacterium coli au pneumocoque au moment de la mort, avec M. Veillon (*Soc. Biol.*, 30 décembre).

Produits toxiques et Température (*Journ. de Pharm. et Chim.*).

La décoloration atténue les toxines (*Assoc. franç. pour l'avanc. des Sc.*, 1893).

1894

Recherches expérimentales sur la transmission héréditaire de l'immunité, avec M. Gley (*Arch. Phys.*, janvier).

Évolution des idées sur la Nature des toxines microbiennes (*Journ. Pharm., et Chim.*, 1 et 15 janvier).

Influence des agents cosmiques (électricité, pression, froid, lumière, ozone), sur l'évolution de la cellule bactérienne, avec M. d'Arsonval (*Arch. Phys.*; *Acad. Sc.*, 15 janvier; *Soc. Biol.*, 23 décembre 1893).

Nouvelles recherches expérimentales sur la transmission héréditaire de l'immunité, avec M. Gley (*Arch. Phys.*, janvier).

Modifications urinaires et modifications nutritives dans la fièvre d'origine bactérienne (*Soc. Biol.*, 27 janvier).

Lésions des capsules surrénales dans l'infection, avec M. Langlois (*Soc. Biol.*, 3 février).

Influence des maladies du foie sur la pathologie du rein et les modifications de l'urine (*Sem. méd.*, 14 février).

Variations de la thermogenèse animale dans les maladies microbiennes, avec M. d'Arsonval (*Soc. Biol.*, 17 février).

Recherches systématiques sur le pouvoir bactéricide et la toxicité des phénolates mercuriques et de certains de leurs dérivés, avec M. Desesquelle (*Soc. Biol.*, 17 mars).

Oospora Guignardi (*Cong. Méd.* Rome, avril.)

Action antitoxique du tissu des capsules surrénales, avec M. Langlois (*Soc. Biol.*, 19 mai).

Infections pancréatiques ascendantes expérimentales; glycosurie consécutive, avec M. P. Carnot (*Soc. Biol.*, 26 mai et *Congr. Méd.* Lyon).

Des conditions qui règlent le passage des microbes au travers du placenta, avec M. Duclert (*Soc. Biol.*, 9 juin et 7 juillet).

Action de l'urine et de la bile sur la thermogenèse, avec M. Carnot (*Soc. Biol.*, 23 juin).

Variations de la thermogenèse sous l'influence des sécrétions cellulaires, avec M. d'Arsonval (*Soc. Biol.*, 10 mars et *Arch. Phys.*, juillet).

Les lésions des séreuses, au cours de l'infection, peuvent être d'origine chimique ou toxique (*Soc. Biol.*, 21 juillet).

Mécanisme de l'influence des substances toxiques agissant à titre de causes secondes dans la genèse de l'infection, avec M. Duclert (*Acad. Sc.*, 30 juillet).

1895

Influence des lésions des tissus sur leur aptitude à fixer des substances dissoutes, avec M. Carnot (*Acad. Sc.*, 20 août).
Influence des extraits thyroïdiens sur la nutrition (*Soc. Biol.*, 29 décembre).
Les Toxines : mécanisme de leur action (*Rev. génér. Sc.*, janvier).
Note relative à la bactériologie du lait à propos de la communication de MM. Gaudier et Surmont (*Soc. Biol.*, 2 février).
Essai d'application de la sérumthérapie au traitement de la fièvre puerpérale, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 23 février).
Application de la sérumthérapie au traitement de quelques affections streptococciques, avec M. Roger (*Soc. Biol.*, 30 mars).
Modifications nutritives des cellules dépendant des sécrétions bactériennes (*Arch. Phys.*, avril).
Les fonctions anti-toxiques (*Sem. méd.*, 6 avril).
Épilepsie spinale expérimentale : spasmes des extrémités sous l'influence des toxines (*Soc. Biol.*, 18 mai).
L'oïdium albicans agent pathogène général (*Acad. Sc.*, 4 juin).
Pleurésie à proteus. Influence de la grossesse sur l'infection. Influence de l'infection sur les nouveau-nés, avec M. Nobécourt (*Soc. Biol.*, 15 juin).
Portes d'entrées et toxines. — Défense de l'organisme. — Diarrhée d'origine centrale (*Soc. Biol.*, 13 juillet).
Traitement des tuberculoses cutanées par le sérum des chiens tuberculeux, avec M. Broca (*Soc. Biol.*, 27 juillet).
Pathologie animale et pathologie végétale (*Rev. Vitic.*, octobre).
Influence des toxines sur la descendance (*Arch. Phys.*, janvier et octobre).
Influence des maladies de la mère sur le développement de l'enfant, avec M. Nobécourt (*Soc. Biol.*, 26 octobre).
Difformités congénitales expérimentales, avec M. Gley (*Acad. Sc.*, 4 novembre et *Soc. Bibl.*, 16 novembre).
Des fonctions actives de la muqueuse de l'intestin dans la défense de l'organisme, avec M. Cassin (*Soc. Biol.*, 21 décembre).
Poisons du tube digestif, 1 vol.

1896

Hérédité expérimentale, avec M. E. Gley (*Soc. Biol.*, 11 janvier).
Virus et Maladie pyocyanique : signes fonctionnels des lésions encéphaliques, avec localisations déterminées chez le lapin, avec M. Laborde (*Soc. Biol.*, 11 janvier).
Sur les fonctions hémorragipares des bactéries (*Soc. Biol.*, 18 janvier).

Action des diverses modalités électriques sur les toxines bactériennes, avec M. d'Arsonval (*Soc. Biol.*, 25 janvier et *Arch. Phys.*, avril).

Hypertrophie expérimentale des capsules surrénales, avec M. Langlois (*Soc. Biol.*, 1er février).

Déformations rappelant celles du rachitisme, reproduites expérimentalement, avec M. Gley (*Soc. Biol.*, 29 février et 25 avril).

Topographie calorifique chez les animaux fébricitants, avec M. d'Arsonval (*Soc. Biol.*, 14 mars).

Remarques sur les injections dites de sérum (à propos de la communication de M. Lejars) (*Soc. Biol.*, 9 mai).

Animaux et végétaux : procédés de défense (*Soc. Biol.*, 16 mai).

Nouveaux faits sur l'influence héréditaire de l'infection, avec M. E. Gley (*Soc. Biol.*, 27 juin).

Variations quantitatives du fer organique sous l'influence des toxines microbiennes, avec MM. A. Guillemonat et Lapicque (*Soc. Biol.*, 27 juin).

Du rôle des capsules surrénales dans la résistance à certaines infections, avec M. Langlois (*Soc. Biol.*, 4 juillet).

Les courants à haute fréquence : leurs actions sur l'organisme, avec M. d'Arsonval (*Soc. Biol.*, 4 juillet).

La maladie pyocyanique en pathologie humaine (*Soc. Biol.*, 11 juillet).

Action des solutions minéralisées sur l'organisme, avec M. Desgrez (*Soc. Biol.*, 18 juillet).

Toxicité des alcools, avec M. P. Viala (*Soc. Biol.*, 25 juillet).

Sur l'action lymphagogue des toxines pyocyaniques, avec MM. Athanasiu et Carvallo (*Soc. Biol.*, 25 juillet).

Fonctions protectrices de la muqueuse intestinale (*Arch. Phys.*, juillet).

Les toxines et le cœur (*Soc. Biol.*, 7 novembre).

Accidents épileptiformes expérimentaux (*Soc. Biol.*, 21 novembre).

Influence des toxines microbiennes sur la contraction musculaire, avec Mlle Pompilian (*Soc. Biol.*, 28 novembre).

Remarques sur le phénomène de l'agglutination (*Soc. Biol.*, 5 décembre).

Les squelettes de deux lapins congénitalement malformés, avec M. E. Gley (*Soc. Biol.*, 12 décembre).

La moelle osseuse et l'infection (*Soc. Biol.*, 12 décembre).

1897

Épilepsie expérimentale (*Arch. Phys.*, janvier).

Lésions des cellules nerveuses chez un cobaye ayant présenté des accidents épileptiformes, à la suite d'une injection de toxine diphtérique et d'une double amputation de cuisses, avec M. A. Thomas (*Soc. Biol.*, 9 janvier).

Une appendicite de l'animal (*Soc. Biol.*, 27 février).

Splénomégalies et lésions hépatiques, avec M. Jacques de Nittis (*Soc. Biol.*, 27 mars).

Hérédité et tuberculose. Modifications héréditaires de l'organisme, avec M. A. Riche (*Soc. Biol.*, 10 avril).

Modifications cardiaques dues aux toxines. — Multiplicité des corps morbifiques (*Soc. Biol.*, 10 avril).

Sur l'innocuité des toxines pour certains végétaux, avec M. Mangin (*Soc. Biol.*, 5 juin).

Le pouvoir toxique de l'urine des nouveau-nés; variations; origines des poisons, avec M. A. Riche (*Soc. Biol.*, 19 juin).

Intoxication générale et infection biliaire, avec M. H. Claude (*Soc. Biol.*, 26 juin).

Influence de la vaccination sur l'élimination de l'urée et le mode de nutrition, avec M. A. Deschez (*Soc. Biol.*, 17 juillet).

Un bacillus subtilis virulent : contingence de la fonction pathogène, avec M. de Nittis (*Soc. Biol.*, 17 juillet).

Action des principes biliaires sur la thermogenèse, avec MM. d'Arsonval et Bonniot (*Soc. Biol.*, 24 juillet).

Monstre double (*Soc. Biol.*, 24 juillet).

Pigmentation expérimentale (*Soc. Biol.*, 24 juillet).

Action de l'ingestion d'extrait de moelle osseuse dans le traitement de l'anémie, avec M. Chassevant (*Soc. Biol.*, 24 juillet).

Une fonction pathogène nouvelle du bacille pyocyanique. Lésion locale et infection générale, (A propos de la note de M. Radais) (*Soc. Biol.*, 24 juillet).

Influences exercées par les états pathologiques des générateurs sur la constitution des descendants (*Acad. Sc.*, 26 juillet).

Action de la pepsine sur la toxine diphtérique (Défenses de l'organisme), avec M. André Lefèvre (*Soc. Biol.*, 31 juillet et *Arch. Phys.*, janvier 1898).

Diabète sucré. Pathogénie. Les diabètes. *Leç. de pathog. appliq.* (IIe leç., p. 18).

Rhumatisme. Les rhumatismes chroniques. Leur nature. *Leç. de pathog. appliq.* (IIIe leç., p. 36.)

Entéro-colite. Entérite pseudo-membraneuse. Forme cachectique. *Leç. de pathog. appliq.* (VIIIe leç. p. 132).

Les ictères émotionnel, catarrhal, etc. : leur pathogénie. *Leç. de pathog. appliq.* (IXe leç., p. 148).

La chlorose : théories. *Leç. de pathog. appliq.* (XI leç., p. 178).

Endocardite du cœur droit à staphylocoque.— Le microbe et le terrain. *Leç. de pathog. appliq.* (XIIIe leç., p. 209)

Atrophie musculaire expérimentale par intoxication pyocyanique, avec M. Claude (*Acad. Sc.*, 20 décembre).

Poisons des tissus, 1 vol.

1898

Sur la durée de l'influence de la vaccination sur la nutrition, avec M. Desgrez (*Soc. Biol.*, 8 janvier).

Modifications des toxines introduites dans le tube digestif, avec M. Levaditi (*Acad. Sc.*, 9 janvier et *Soc. Biol.*, 30 juillet).

Action cardiaque : propriétés spéciales de la botuline, avec M. Bardier (*Soc. Biol.*, 15 janvier).

Action du venin de vipère sur le névraxe. Paraplégie spasmodique (*Soc. Biol.*, 22 janvier).

Production d'une substance mucinoide par les bactéries, avec M. Desgrez (*Soc. Biol.*, 19 février).

Remarques sur l'action protectrice du foie à propos de la communication de M. Dastre, sur la fonction apéxygénique de cet organe (*Soc. Biol.*, 12 mars).

Sur l'antagonisme des toxines et des antitoxines (*Congr. Méd.*, Montpellier, 1897 et *Soc. Biol.*, 19 mars).

Lésions du système nerveux dans un cas d'intoxication expérimentale par le venin de vipère, avec MM. Phisalix et Claude (*Soc. Biol.*, 22 janvier et 19 mars).

Note sur le développement des néo-membranes péritonéales, périviscérales, au cours de la septicémie aiguë, avec M. H. Claude (*Soc. Biol.*, 11 juin).

La toxicité de la sueur normale et pathologique, avec M. Mavrojanis (*Soc. Biol.*, 25 juin).

Conductibilité à la chaleur des tissus de l'organisme, avec M. Guillemonat (*Soc. Biol.*, 25 juin et *Arch. Phys.*, juillet).

Sur la production simultanée des pigments noir, bleu, vert, jaune, par un bacille pyocyanique, avec M. de Nittis (*Soc. Biol.*, 2 juillet).

Sclérose du pancréas dans la tuberculose (*Soc. Biol.*, 30 juillet).

Transmission des toxines du fœtus à la mère (*Acad. Sc.*, 8 août).

Action des sucs digestifs sur les toxines (*Soc. Biol.*, 30 juillet).

La Thermogénèse dans le tétanos, avec M. d'Arsonval (*Arch. Phys.*, octobre 1898).

Lésions constatées chez des nouveau-nés non tuberculeux mais issus de mères tuberculeuses, avec M. Nattan-Larrier et Bonniot (*Soc. Biol.*, 12 novembre).

Maladie myxosporidienne des barbeaux (*Soc. Biol.*, 12 novembre).

1899

Tares hépatiques expérimentales chez les rejetons des femelles tuberculeuses (*Journ. Phys. et Path. génér.*, janvier).

Pancréatites hémorragiques expérimentales : pathogénie, avec M. Levaditi (*Soc. Biol.*, 28 janvier).

Mécanisme des détériorations organiques provoquées chez les descendants sous l'influence des tares des ascendants (*Soc. Biol.*, 18 février).

A propos de la conductibilité à la chaleur des tissus de l'organisme, avec M. Guillemonat (*Jour. Phys. et Pathol. génér.*, mars).

L'eau de l'intestin : élimination et absorption, avec M. Levaditi (*Soc. Biol.*, 4 mars).

Microbe de la gélivure. — Variations du terrain, avec M. Viala (*Soc. Biol.*, 11 mars).

Les variations de poids de la rate sous l'influence de la grossesse, avec M. Guillemonat (*Soc. Biol.*, 25 mars).

Action du pancréas sur la toxine diphtérique, avec M. Levaditi (*Acad. Sc.*, 27 mars).

Prédispositions morbides de la période puerpérale : hypsrglycémie et déminéralisation (*Acad. Sc.*, 27 mars).

Physiologie pathologique de la grossesse, avec M. Guillemonat (*Soc. Biol.*, 6 mai; *Acad. Sc.*, 8 mai).

Modifications provoquées dans l'organisme par la gestation, avec MM. Guillemonat et Levaditi (*Soc. Biol.*, 3 juin).

Influence de la fièvre typhoïde de la mère sur le rejeton (*Soc. Biol.*, 24 juin).

Influence du titre isotonique ou anisotonique des solutions minérales sur l'activité des toxines dissoutes dans ces solutions, avec M. Levaditi (*Soc. Biol.*, 1er juillet).

Démonstrations des variations du fer dans la grossesse, avec M. Levaditi (*Journ. Phys. et Pathol. génér.*, n° 4 juillet).

Insuffisance fonctionnelle des capsules surrénales et du corps thyroïde chez certains nouveau-nés (*Soc. Biol.*, 15 juillet).

Modifications organiques développées chez l'enfant sous l'influence des maladies de la mère (*Soc. Biol.*, 15 juillet).

Dissociation fonctionnelle des oreillettes et des ventricules, avec Mlle Pompilian (*Soc. Biol.*, 22 juillet).

Action des matières minérales et des acides organiques sur les variations de la résistance aux maladies et les modifications de l'économie, avec MM. Guillemonat et Levaditi (*Soc. Biol.*, 29 juillet).

Embolies cellulaires, avec M. Levaditi (*Soc. Biol.*, 8 juillet et 25 novembre; *Journ. Phys. et Pathol. génér.*, n° 5, novembre et *Acad. Sc.*, 27 novembre).

1900

Mécanisme des insuffisances de développement des rejetons issus de mères malades, avec MM. Guillemonat et Levaditi (*Acad. Sc.*, 8 janvier).

Variations de durée de la période d'incubation des maladies, avec M. Paris (*Soc. Biol.*, 20 janvier).

Protection des tissus contre les sécrétions glandulaires (Défense de l'organisme) (*Acad. Sc.*, 29 janvier, et *Journ. Phys. et Pathol. génér.*, n° 2, mars).

Le glycogène hépatique pendant la grossesse, avec M. Guillemonat (*Acad. Sc.*, 5 mars et *Soc. Biol.*, 3 et 17 mars).

Sur la nature du rhumatisme articulaire (*Soc. Biol.*, 3 et 10 mars).

Variations de l'iode du corps thyroïde des nouveau-nés sous diverses influences pathologiques, avec M. Bourcet (*Acad. Sc.*, 2 avril).

Réalité de la toxicité urinaire et de l'auto-intoxication (*Acad. Sc* , 18 juin; *Journ. Phys. et Path. génér.*, juillet).

Septicémie streptococcique et entérite à bacilles pyocyaniques chez une adulte, avec M. Legros (*Soc. Biol.*, 23 juin).

Influence des extraits d'ovaire sur les modifications de la nutrition causées par la grossesse (*Acad. Sc.*, 25 juin 1900.

Influence des dialyses ou filtrations intra-organiques sur les principes toxiques, avec M. Moussu (*Soc. Biol.*, 7 juillet).

Toxines volatiles et pseudo-contagion (Travaux du laboratoire de Médecine expérimentale; École des Hautes-Études).

Influence des matières minérales et des acides sur l'utilisation et l'élimination du glycose (*Acad. Sc.*, 9 juillet).

Insuffisances évolutives des fils de femmes infectées ou intoxiquées (Travaux du laboratoire de Médecine expérimentale; École des Hautes-Études; Masson, édit.).

Diversité des lésions médullaires suivant l'état du terrain (Travaux du laboratoire de Médecine expérimentale; École des Hautes-Études; Masson, édit.).

Influence des tares rénales sur l'infection (Travaux du laboratoire de Médecine expérimentale; École des Hautes-Études; Masson, édit.).

1901

Oscillations et relations des albuminuries (*Acad. Sc.*, 24 décembre 1900; *Journ. Phys. et Pathol. génér.*, janvier).

La pathogénie de l'éclampsie (*Journ. Phys. et Pathol. génér.*, janvier).

Action du mucus sur l'organisme, avec M. Moussu (*Acad. Sc.*, 21 janvier).

Propriétés coagulantes du mucus : origines et conséquences, avec M. Moussu (*Acad. Sc.*, 4 mars).

Influence des agents atmosphériques sur les éléments cellulaires (*Phys. Biol.*, vol. 1er) (page 1099).

TABLE DES MATIÈRES

Titres scientifiques 3
Avant-propos 5

PREMIÈRE PARTIE

Résumé général.

CHAPITRE I

Recherches sur la pathologie générale de l'Infection (Bactériologie).

§ 1. — **Etudes concernent les Microbes eux-mêmes** 7
Choix d'un microbe d'étude 7
Adoption d'un microbe facile à reconnaître 8
Les modifications d'un microbe. — Polymorphisme. — **Variations morphologiques d'un microbe.** Fig. 1. 9
Modifications dans les fonctions d'un microbe chromogène 9
Transformation de la matière par les microbes (nutrition). — **Courbes de l'ezote dens une culture en évolution.** Fig. 2. 11
Multiplicité des corps morbifiques. — **Cristaux de pyocyanine fabriqués par le bacille pyocyanique.** Fig. 3 Fig. 4. — **Phosphate ammoniacal extrait de la culture qui a fourni ces cristaux pyocyaniques** . . 12
Variations des fonctions d'un microbe 12
Modifications indirectes des bactéries dérivant des changements du terrain 13
Conclusions 15

CHAPITRE II

(Première partie)

Recherches sur le Mécanisme dee Maladies. — Rôle des sécrétions microbiennes.

Historique : premiers essais 16
Reproduction des accidents morbides à l'aide des toxines (Démonstration) 17
Symptômes reproduits par les toxines 17
Modifications chimiques dues aux toxines 17
Lésions engendrées par les toxines. — **Ulcérations punctiformes de l'estomac.** Fig. 5. 18
Propriétés vaso-motrices des toxines. — **Tracés.** Fig. 6 et 7 19
Toxines dans l'organisme 19
Conclusion 20

CHAPITRE III

(Première partie)

Étude des conditions de l'Immunité. — Vaccination par les produits solubles. — Le Sérum.

État de la question 21
Essais 21

Vaccination par les produits solubles (Démonstration) 22
Mécanisme de la vaccination par les produits solubles 24
Théorie des humeurs (sérums) bactéricides 25
Modifications des microbes dans le sérum des animaux réfractaires 25
Mécanisme de l'influence des anti-toxines sur les toxines 27
Origine des principes protecteurs 27

CHAPITRE IV

(Première partie)

Recherches de Médecine expérimentale.

Varia 29
Variétés des lésions d'un même organe. — **Rein atrophié granuleux.** Fig. 8. — **Rein avec infarctus.** Fig. 9 . . . 29
Dégénérescence amyloïde expérimentale 30
Dégénérescence graisseuse 30
Infarctus rénaux 30
Arthropathies expérimentales 30
Hémorragies infectieuses 30
Enterite d'origine centrale 31
Conséquences tardives de l'infection. — **Myocardites; hypertrophie du cœur.** Fig. 10 et 11 31
Reproduction de la morve à l'aide des liquides de culture 32

CHAPITRE V

(Première partie)

Études de Pathologie comparée.

Cellule végétale et microbe pathogène 33
Animaux et végétaux. — Procédés de défense 33
Le microbe de la gélivure 34
L'infection chez les poissons 34
Épidémie chez des goujons 34
Maladie myxosporidienne des barbeaux 34
L'oïdium albicans considéré comme agent pathogène général 35
Innocuité des toxines pour certains végétaux 35
Habitats microbiens. — Contagion 35
Oospora Guignardi 35

CHAPITRE VI

(Première partie)

Recherches de Pathologie et de Clinique médicales.

Pathologie de la grossesse 36
Pathologie des nouveau-nés. — Les fils de mères malades. — Influences des maladies des générateurs . . . 37
Tares dites héréditaires expérimentales — **Membre postérieur atrophié. Membre postérieur normal.** Fig. 12 40
Foie 40
Tube digestif 41
Appareil circulatoire 42
La chlorose : pathogénie 42
Système nerveux 43
Voies respiratoires 44
Albuminurie intermittente. — Variations et relations. — **Courbes d'élimination.** Fig. 13 45

Rhumatisme. — Sa nature 45
Diabète 46
Tuberculose et morve. 47
Tumeurs et microbes. 47
Variations de durée de la période d'incubation des maladies 47

CHAPITRE VII

(Première partie)

Études sur les Auto-intoxications et les Intoxications

Auto-intoxications. 49
Toxicité des urines. — Démonstration de la toxicité de la potasse. 49
Toxicité urinaire de divers animaux. — Influence du jeûne et du régime lacté. 50
Réalité de la toxicité urinaire et de l'auto-intoxication. 50
Le pouvoir toxique de l'urine des nouveau-nés. — Variations ; origines 50
Toxicité de la sueur normale et pathologique. 51
Pathogénie de l'éclampsie (sa nature auto-toxique). 51
Sécrétions cellulaires. — Cellules bactériennes et cellules de l'organisme ; Auto-intoxications. 52
Intoxications. 52
La cataracte produite par la naphtaline. 52
Intoxication par le bichlorure de mercure ; lésions intestinales. 52
Produits toxiques et température. — Associations toxiques. 53
Influence des lésions des tissus sur leur aptitude à fixer les substances dissoutes. 53

CHAPITRE VIII

(Première partie)

Recherches de Thérapeutique clinique et expérimentale.

Sérothérapie. 55
Sérum anti-streptococcique 55
Sérum anti-tuberculeux. 55
Actions des solutions minéralisées sur l'organisme. 55
Influence des matières minérales sur la tuberculose. 56
Opothérapie. — Action de l'extrait thyroïdien. 56
Influence de l'extrait capsulaire dans la maladie d'Addison. — **Tracés ergographiques**. Fig. 14 et 15. . . 57
Courants à haute fréquence. — Leurs actions sur l'organisme. 58
La Révulsion. 58
Antiseptiques : leurs actions sur les bactéries. 58
Actions thérapeutiques des toxines. 58
Effets utiles des agents atmosphériques 59

CHAPITRE IX

(Première partie)

Expériences de Physiologie normale et de Physiologie pathologique.

L'eau de l'intestin. 60
Action des sucs digestifs sur les toxines. 60
Fonctions actives de la muqueuse intestinale dans la défense de l'organisme. 61
Action anti-toxique du tissu des capsules surrénales. 61
Influence du titre isotonique ou anisotonique des solutions minérales sur l'activité des toxines dissoutes dans ces solutions. 62
Élévations thermiques d'origine cellulaire. 62
Action de la bile et de l'urine sur la thermogenèse. — **Courbes calorimétriques**. Fig. 16 et 17. 63
Action du mucus sur l'organisme 63

Conductibilité des tissus à la chaleur 63
Le fer de la rate 63
Le glycogène hépatique dans la grossesse 64
Influence des extraits d'ovaire sur les modifications de la nutrition engendrées par la grossesse 64
Hypoglycémie expérimentale d'origine infectieuse 64
Diminution de l'oxygène du sang artériel 64
Influence des modifications expérimentales de l'organisme sur la consommation du glycose 64
Influence des dialyses ou filtrations intra-organiques sur les principes toxiques 65
Mode d'action des toxines sur l'appareil nerveux 65
Action lymphagogue des toxines 66
Action des toxines sur la contraction musculaire 66
Embolies cellulaires 66

DEUXIÈME PARTIE

Travaux n'ayant pas trouvé place dans le résumé général de la première partie.

CHAPITRE I

(Deuxième partie)

Études relatives à la Pathologie générale infectieuse.

§ 1. — Bactériologie. — Microbes. — Toxines 67
Microbes 67
Note relative à la bactériologie du lait 67
Concurrence vitale entre le bacille pyocyanique et la levure de bière 67
Atténuation de la bactéridie charbonneuse par des principes microbiens. — Origine de ces principes 68
Diffusion des microbes dans l'organisme 68
Microbes dans les oreillons 68
Microbes dans la gangrène gazeuse 68
Toxines 69
Porte d'entrée et toxines 69
La décoloration atténue la toxicité des toxines 69
Action des substances microbiennes sur les appareils nerveux vaso-dilatateurs chez les animaux vaccinés 69
Les leucocytes des vaccinés et des non vaccinés en présence des toxines 70

CHAPITRE II

(Deuxième partie)

Médecine expérimentale. — Anatomie pathologique. — Physiologie pathologique. — Hérédité.

Effets de l'inoculation du vibrion septique chez le chien 71
Immunité après lésion locale 71
Une septicémie expérimentale 71
Inoculation de la morve au cobaye 71
Tuberculose expérimentale. — Hypertrophies croissantes des rates de cobayes 72
Virulence de la tuberculose suivant les humeurs et les tissus des tuberculeux 72
Note sur un cas de tuberculose humaine à virulence anormale 72
Infections pancréatiques ascendantes. — Glycosurie ou diabète consécutifs 73
Purpura expérimental 73
Influence des tares rénales sur l'infection 73
Anatomie pathologique 73
Pancréatites hémorragiques 73
Note sur le développement des néomembranes péritonéales, périviscérales, au cours d'une septicémie aiguë 73
Sclérose du pancréas dans la tuberculose 74
Cirrhose atrophique améliorée ; infection secondaire. — Péritonite à pneumocoques. — Substitution apparente du bacterium coli au pneumocoque au moment de la mort 74
Méningite suppurée latente chez un pneumonique alcoolique 74

Suppuration du poumon 74
Urémie. — Reins atrophiés 74
La moelle osseuse et l'infection 75
Splénomégalies et lésions hépatiques 75
Diversité des lésions médullaires suivant le terrain 75
Physiologie pathologique 75
Action antiseptique de la bile 75
Topographie calorifique chez les animaux fébricitants 76
Influence des sécrétions cellulaires sur la thermogenèse 76
Action du venin de vipère sur le névraxe (Paraplégie spasmodique) 76
Sur l'inflammation 76
Les variations de poids de la rate sous l'influence de la grossesse 76
Transmission des toxines du fœtus à la mère 77
Influence des toxines sur la descendance 77
L'hérédité en pathologie 77
Monstre double 77
Des conditions qui règlent le passage des micro-organismes au travers du placenta 77
Maladie bleue. — Communication interventriculaire ; absence d'artère pulmonaire ; quatre artères bronchiques . 78

CHAPITRE III

(Deuxième partie)

Auto-intoxications et Intoxications.

Variations du pouvoir thermogène des urines en rapport avec les variations d'une même infection 79
Propriété vaso-dilatatrice des urines de tuberculeux 79
Toxicité du sérum sanguin 79
Intoxication générale et infection biliaire 79
Fausse épidémie de Trichinose. — Intoxication par des jambons avariés. — Botulisme 80
Cataracte produite par le menthol 80
Intoxication par l'alcool 80
Le vin au point de vue de l'hygiène 80
Sulfate de Cinchonamine 80
Composés naphtolés et phénolés du mercure 80

CHAPITRE IV

(Deuxième partie)

Études d'Hygiène et de Critique.

§ I. — **Hygiène** 81
Étude expérimentale de la contagion 81
Rapport adressé au Ministre du Commerce sur les essais de vaccination anti-cholérique pratiqués en Espagne par le Dr Ferran 81
Rapport sur les conditions de l'entrée des viandes en France 81
Rapport sur une épidémie de fièvre typhoïde à Épinay-sous-Sénart 81
Rapport sur le choléra à l'île d'Yeu 81
Rapport sur une épidémie cholérique de la Bretagne 81
Organisation des postes sanitaires des frontières d'Espagne et d'Italie 81
Divers projets concernant l'alimentation en eau potable de différentes villes 81
§ II. — **Études de Critique** 82
Liste des Travaux année par année 87
Table des Matières 99

45 255. — Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus, à Paris.